

Aus der Klinik für Augenheilkunde
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Berthold Seitz

**Prä- und intraoperative Einflussgrößen auf die
Endothelzellentwicklung nach perforierender Keratoplastik**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2020

vorgelegt von

Jessica Brand

geb. am: 26.09.1992 in Fulda

Tag der mündlichen Prüfung: 19.11.2020

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Norá Szentmáry

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias W. Laschke

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	3
1.1	<i>Zusammenfassung</i>	3
1.2	<i>Abstract</i>	5
2	Abkürzungsverzeichnis	7
3	Einleitung	9
3.1	<i>Das Auge</i>	9
3.2	<i>Die Hornhaut</i>	11
3.2.1	Anatomie und Funktion	11
3.2.2	Die Endothelzellen und deren Funktion	13
3.3	<i>Erkrankungen der Hornhaut</i>	15
3.3.1	Keratokonius	16
3.3.2	Fuchssche Dystrophie	18
3.3.3	Herpesviren-Infektion	19
3.4	<i>Die perforierende Keratoplastik (PKP)</i>	22
3.4.1	Durchführung der perforierenden Keratoplastik	23
3.4.2	Peri- und postoperative Nachsorge und Fadenentfernung	25
3.4.3	Vis-à-tergo	26
3.4.4	Triple Procedure	27
3.5	<i>Endothelzellverlust nach perforierender Keratoplastik</i>	27
4	Fragestellung und Zielsetzung	33
5	Patienten und Methodik	34
5.1	<i>Patienten</i>	34
5.1.1	Gesamtkollektiv	34
5.1.2	Diagnosegruppen	35
5.2	<i>Datenerhebung</i>	38
5.3	<i>Ein- und Ausschlusskriterien</i>	39
5.4	<i>Geräteunterstützte Messungen</i>	40
5.4.1	Allgemeine geräteunterstützte Messungen	40
5.4.2	Endothelzellmessung mit dem EM3000 Endothelzellcount	42
5.5	<i>Definition der Zeitstadien</i>	44

Inhaltsverzeichnis	2
5.6 <i>Datenverarbeitung und statistische Auswertung</i>	44
6 Ergebnisse	47
6.1 <i>Ergebnisse der Kovariablen und Faktoren</i>	47
6.1.1 Spender- und intraoperative Daten und deren Signifikanz	47
6.1.2 Vis-à-tergo	49
6.1.3 Simultaner Linsenaustausch	50
6.2 <i>Ergebnisse der geräteunterstützten Endothelzellmessung</i>	51
6.3 <i>Signifikanz der Einflussfaktoren auf die Endothelzelldichte</i>	55
6.3.1 Vis-à-tergo	55
6.3.2 Simultaner Linsenaustausch	56
6.4 <i>Korrelation der Spender- und intraoperativen Daten mit der Endothelzelldichte</i>	57
6.4.1 Ergebnisse der Korrelation für das Gesamtkollektiv	57
6.4.2 Ergebnisse der Korrelation der Diagnosegruppen	61
6.5 <i>Multiple lineare Regression der Effektgrößen</i>	63
6.5.1 Ergebnisse der Spender- und intraoperativen Daten im Gesamtkollektiv	63
6.5.2 Ergebnisse der Spender- und intraoperativen Daten der Diagnosegruppen	64
6.5.3 Ergebnisse der der Vis-à-tergo und des simultanen Linsenaustausches aller Patienten	65
6.5.4 Ergebnisse der Vis-à-tergo und des simultanen Linsenaustausches der Diagnosegruppen	66
7 Diskussion	68
7.1 <i>Entwicklung der Endothelzelldichte nach perforierender Keratoplastik</i>	69
7.2 <i>Vergleich der Diagnosegruppen</i>	72
7.3 <i>Effektgrößen auf die Endothelzelldichte nach perforierender Keratoplastik</i>	75
7.3.1 Spender- und intraoperative Daten	75
7.3.2 Vis-à-tergo	82
7.3.3 Simultaner Linsenaustausch	83
7.4 <i>Schlussfolgerungen</i>	86
8 Literaturverzeichnis	87
9 Danksagung und Publikation	95
10 Lebenslauf	96

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Ziel: In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde die postoperative Entwicklung der Endothelzelldicke (EZD) nach perforierender Keratoplastik (PKP) insgesamt und im Zusammenhang mit den zugrundeliegenden Erkrankungen untersucht. Hierbei wurde der Einfluss von den Parametern Spenderalter, Empfängeralter, Spenderendothelzelldicke, Vis-à-tergo und zusätzlicher Linsenaustausch (Triple Procedure) auf die postoperative EZD dargestellt.

Patienten und Methoden: In der Arbeit eingeschlossen wurden 590 Patienten mit den Diagnosen Keratokonus (n=318), Fuchssche Dystrophie (n=168) und Herpesvirusinfektion (HSV) (n=104), die im Zeitraum von Januar 2009 bis Dezember 2016 entweder eine alleinige PKP (n=553) oder einen simultanen Linsenaustausch als eine Triple Procedure (n=37) erhalten haben.

Die retrospektive Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigt (Nr. 113/20).

Die Untersuchung der Endothelzellen erfolgte mit dem Endothelzellmikroskop EM3000 präoperativ und zu zwei postoperativen Zeitstadien (früh postoperativ und nach Komplettfadenentfernung). Der Einfluss der Spender- und intraoperativen Parameter wurden mittels Korrelations- und linearer Regressionsanalyse ausgewertet, die Auswertung der Einflussfaktoren Vis-à-tergo und Linsenaustausch erfolgte mittels des Mann-Whitney-U-Tests und einer linearen Regressionsanalyse.

Ergebnisse: Bei Keratokonuspatienten war das Alter des Spenders ($62,3 \pm 16,6$) hochsignifikant niedriger als bei Patienten mit Fuchsscher Dystrophie ($71,2 \pm 13,8$) und Patienten mit HSV-Infektion ($69,9 \pm 13,6$) ($<0,001$). Im Vergleich der Diagnosegruppe Fuchssche Dystrophie und HSV-Infektion zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,358$). In der Korrelationsanalyse ergab sich insgesamt ein schwach negativer Zusammenhang zwischen der EZD des Patienten und dem Spenderalter zu beiden postoperativen Zeitpunkten (früh postoperativ: $r=-0,25$, $p<0,001$; nach Komplettfadenentfernung: $r=-0,16$, $p=0,003$). Die Regressionsanalyse zeigte, dass das Alter des Spenders die postoperative EZD des Patienten nicht signifikant beeinflusst.

Empfänger mit der Diagnose Keratokonus waren hochsignifikant jünger ($40,9 \pm 14,1$) als Patienten mit den Diagnosen Fuchssche Dystrophie ($70,3 \pm 10,1$) und HSV-Infektion ($64,0 \pm 15,0$) ($p < 0,001$). Das Patientenalter der Gruppe Fuchssche Dystrophie war hochsignifikant höher, als das der Diagnosegruppe HSV-Infektion ($p = 0,001$). In der Korrelationsanalyse zeigte sich ein schwach negativer Zusammenhang zwischen der EZD des Patienten und dem Empfängeralter zum Zeitpunkt der PKP mit einem Koeffizienten von $-0,31$ ($p < 0,001$) früh postoperativ und nach der Entfernung aller Fäden $-0,34$ ($p < 0,001$). Die Regressionsanalyse ergab, dass die EZD des Patienten durch das Empfängeralter zu beiden postoperativen Zeitstadien negativ beeinflusst wird (früh postoperativ: $\beta = -13,2$, $p = 0,001$; nach Komplettfadenentfernung: $\beta = -4,6$, $p < 0,001$).

Die Spenderendothelzelldichte war bei der Gruppe Keratokonus (2505 ± 266) signifikant höher, als bei Patienten mit Fuchsscher Dystrophie (2353 ± 262) und HSV-Infektion (2244 ± 335) ($p < 0,001$), in der Gruppe der Fuchsschen Dystrophie war sie signifikant höher als bei Patienten mit HSV-Infektion ($p = 0,031$). In der Korrelationsanalyse wurde für das gesamte Patientenkollektiv zu beiden postoperativen Zeitstadien ein hochsignifikant schwach positiver Zusammenhang zwischen der postoperativen EZD des Patienten und der Spenderendothelzelldichte festgestellt (früh postoperativ: $r = 0,37$; nach Komplettfadenentfernung: $r = 0,32$, $p < 0,001$). Auch die Regressionsanalyse ergab, dass die Spenderendothelzelldichte die postoperativen EZD des Patienten nach Komplettfadenentfernung positiv beeinflusst ($\beta = 0,4$, $p < 0,001$). Weder der Einflussfaktor Vis-à-tergo, noch der simultane Linsenaustausch (Triple Procedure) zeigten im gesamten Kollektiv und bei den drei untersuchten Diagnosegruppen zu beiden postoperativen Zeitstadien einen signifikanten Einfluss auf die postoperative EZD ($p > 0,05$). Dies bestätigten auch die Ergebnisse der Regressionsanalyse nach der Komplettfadenentfernung.

Schlussfolgerungen: Ein niedriges Empfängeralter und eine hohe EZD des Spenders haben einen signifikant positiven Einfluss auf die postoperative EZD nach PKP. Das hohe Spenderalter kann nicht in allen statistischen Tests als signifikant negative Einflussgröße nachgewiesen werden. Der Einfluss der Ausprägung der Vis-à-tergo und der simultanen Kataraktoperativ auf die EZD war weder mit noch ohne Fäden statistisch signifikant.

1.2 Abstract

Purpose: In this retrospective study we investigated the development of postoperative endothelial cell density (ECD) after penetrating keratoplasty (PKP) with special consideration of the preoperative diagnosis of the patients. The potential effect of recipient and donor age, donor endothelial cell density, intraoperative vis-à-tergo and additional lens exchange (Triple Procedure) on ECD have been analysed.

Patients and Methods: Patients with the diagnosis of keratoconus (n=318), Fuchs' dystrophy (n=168) and herpes simplex virus keratitis (HSV) (n=104), undergoing PKP (n=553) or triple procedure (n=37) have been included (n=590).

The ethics committee of the Saarland medical association approved the retrospective study (No. 113/20).

Data on all potential effect sizes have been collected for all groups of patients. Endothelial cell analysis has been performed using endothelial cell microscopy (EM3000) preoperatively and at two postoperative time-stages (early postoperatively with sutures in place and following complete suture removal). The effect of donor and intraoperative factors have been evaluated by correlation analysis and linear regression analysis. For the statistical comparison of the effect of vis-à-tergo and simultaneous lens exchange the Mann-Whitney-U-test and a linear regression analysis has been used.

Results: In patients with the diagnosis keratoconus ($62,3 \pm 16,6$), the age of the donor was highly significantly lower than in patients with Fuchs' dystrophy ($71,2 \pm 13,8$) and patients with HSV keratitis ($69,9 \pm 13,6$) ($p < 0.001$). There was no significant difference comparing Fuchs' dystrophy and HSV keratitis ($p = 0.358$). In the correlation analysis, there was a weak negative relationship between patient's ECD and donor age at the two postoperative stages (early postoperatively: $r = -0.25$, $p < 0.001$, after last suture removal: $r = -0.16$, $p = 0.003$). The regression analysis showed that donor age did not affect the patient's postoperative ECD significantly.

Recipients diagnosed with keratoconus ($40,9 \pm 14,1$) were highly significantly younger than patients with the diagnoses of Fuchs' dystrophy ($70,3 \pm 10,1$) and HSV keratitis ($64,0 \pm 15,0$) ($p < 0.001$). Patients with Fuchs' dystrophy were highly significantly older than those with HSV keratitis ($p = 0.001$). The correlation analysis showed a weak negative relationship between the patient's endothelial cell density and the recipient age at the time of PKP with a coefficient of -0.31 ($p < 0.001$) early postoperatively, after removal of all sutures this was -0.34 ($p < 0.001$).

The regression analysis showed that the patient's endothelial cell density was affected negatively by the recipient age at both postoperative time stages (early postoperatively: $\beta=-13.2$, $p=0.001$; after last suture removal: $\beta=-4.6$, $p<0.001$).

Donor endothelial cell density was significantly higher in the keratoconus group (2505 ± 266) than in patients with Fuchs' dystrophy (2353 ± 262) and HSV keratitis (2244 ± 335) ($p<0.001$), in the group of Fuchs' dystrophy it was significantly higher than in patients with HSV keratitis ($p=0.031$). The correlation analysis showed a weak positive correlation between the postoperatively ECD of the patient and the donor endothelial cell density at both postoperative time stages (early postoperatively: $r=0.37$, $p<0.001$; after last suture removal: $r=0.32$, $p<0.001$). The regression analysis also showed a positive impact of the donor endothelial cell density on the postoperative ECD of the patient after last suture removal ($\beta=0.4$, $p<0.001$).

Neither vis-à-tergo nor lens exchange (triple procedure) showed a significant influence on postoperative ECD for both analysed postoperative time stages ($p>0.05$), neither for the entire patients, nor for the three groups. This was also confirmed by the results of the regression analysis after the last suture removal.

Conclusions: High recipient age and low donor endothelial cell density seems to have a significantly negative effect on postoperative endothelial cell density after PKP. High donor age did not turn out to have a significantly negative effect in all statistical tests. Vis-à-tergo and triple procedure showed no effect on endothelial cell density early postoperatively and after complete suture removal.

2 Abkürzungsverzeichnis

AVG	Durchschnittliche Zellgröße
ca.	circa
bzw.	beziehungsweise
CCT	Central corneal thickness
CD	Zelldichte
CV	Variationskoeffizient
d	Tage
DFN	Doppelt fortlaufende Naht
dpt	Dioptrien
Dr.	Doktor
DSAEK	Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty
ECCE	Extrakapsuläre Kataraktextraktion
EKN	Einzelknüpfnaht
etc.	et cetera
EZ	Endothelzellen
EZD	Endothelzelldichte
h	Stunden
HEED	Hornhaut-Endothel-Epithel-Degeneration
HSV	Herpes-simplex-Virus
ICCE	Intrakapsuläre Kataraktextraktion
IOL	Intraokularlinse
KPL	Keratoplastik
MIN	Minimum
MAX	Maximum
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
n	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
PKP	Perforierende Keratoplastik
p.o.	postoperativ
Prof.	Professor

ROI	Region of Interest
SD	Standartabweichung der Zielgröße
TPR	Transplantatreaktion
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

3 Einleitung

3.1 Das Auge

Der Augapfel (Bulbus) besteht aus lichtbrechenden und lichtwahrnehmenden Anteilen. Zu den lichtbrechenden Komponenten gehören die Hornhaut, die Linse und der Glaskörper, das lichtwahrnehmende Organ ist die Netzhaut (Retina). Der Bulbus selbst hat eine annähernd kugelige Gestalt mit einem Querdurchmesser von ca. 24 mm [1]. Die Anatomie des Auges ist in **Abbildung 1** dargestellt.

Zum größten Teil ist der Aufbau des Augapfels dreischichtig gegliedert. Die äußere Schicht stellt die Sklera (Lederhaut) dar, darauf folgt die Choroidea (Aderhaut), die innere Schicht bildet die Retina (Netzhaut).

Der vordere Teil des Auges weicht jedoch von dieser Bauweise ab. Die Außenhülle des Augapfels wird von der Cornea gebildet, die sich wie ein Uhrglas über die darunter liegenden Strukturen wölbt. Gemeinsam mit der dahinter liegenden Linse trägt sie zur Gesamtbrechung des Auges bei. Der Limbus corneae ist der Ring, an dem die Cornea in die Sklera übergeht. Am vorderen Augensegment, im Kammerwinkel, grenzt die Sklera das Trabekelwerk, an welchem sich der Schlemm-Kanal anschließt [2].

Es lässt sich zwischen einer vorderen und einer hinteren Augenkammer unterscheiden, welche beide mit Kammerwasser gefüllt sind. Sie liegen zwischen Hornhautrückfläche und Linsenvorderfläche. Die Grenze zwischen diesen stellt die Iris dar, sie fungiert als Blende des Auges [3]. Sie ist rund bis eiförmig, ihre Größe beträgt 11 bis 13 mm [4]. Ihre Aufgabe ist zum einen die Adaption an die Umgebungshelligkeit, außerdem ist sie für die Schärfentiefe einer Abbildung verantwortlich.

Die Augenlinse ist eine Bikonvexlinse, welche, anders als die übrigen Elemente, keinen homogenen Brechungsindex hat. Dieser variiert ortsabhängig, er nimmt von der Linsenrinde zum Linsenkern zu. Durch die Akkommodation kann die Augenlinse ihre Geometrie und Position im Auge und somit den Brechwert des Auges verändern, um Objekte in der Ferne oder Nähe scharf zu stellen. Mit 19 dpt trägt sie neben der Hornhaut und dem Tränenfilm 1/3 zur Brechung des Auges bei.

Der Glaskörper (Corpus vitreum) besteht aus einer gallertartigen Substanz, er liegt zwischen der Augenlinse und der Retina.

Die fotosensitive Schicht des Auges stellt die Retina dar, welche Lichtsignale in neuronale Signale umwandelt und an das Gehirn weitergibt. Die Stelle des schärfsten Sehens wird als Fovea bezeichnet, hier ist die Dichte der Fotorezeptoren am Höchsten [3]. Das einfallende Licht wird an diesem Punkt fokussiert. Als blinder Fleck wird die Stelle bezeichnet, an der die Nerven gebündelt aus dem Auge austreten (Sehnervenkopf), an welcher keine Fotorezeptoren vorhanden sind [5].

In **Abbildung 1** ist der Augapfel im Horizontalschnitt dargestellt.

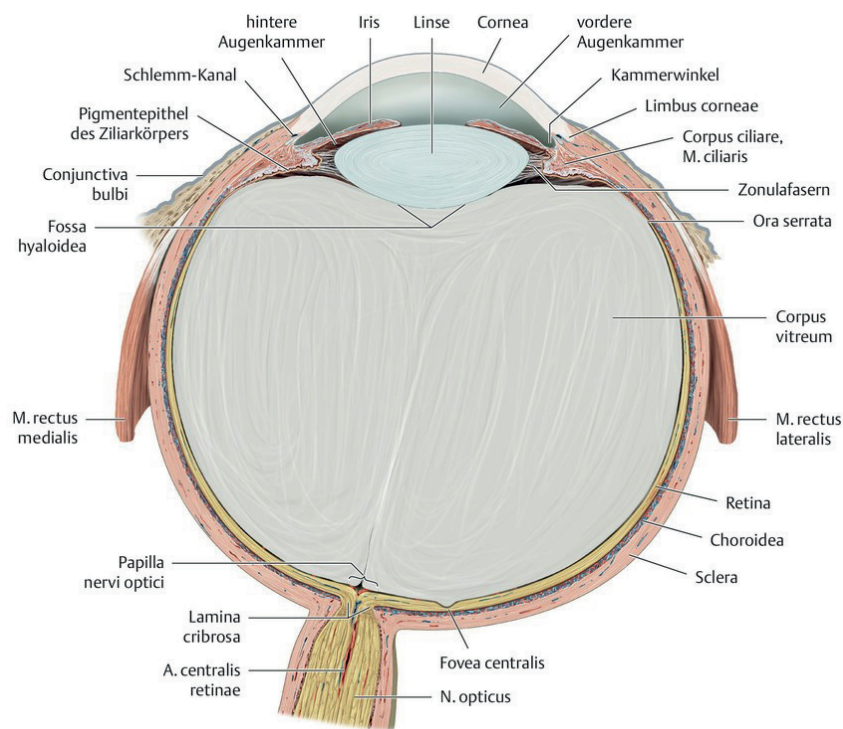


Abbildung 1. Horizontalschnitt durch den Augapfel (Bulbus oculi) [2].

3.2 Die Hornhaut

3.2.1 Anatomie und Funktion

Die Hornhaut liegt ähnlich einem Uhrglas in der Sklera eingelassen. Der durchschnittliche horizontale Durchmesser der Hornhaut eines Erwachsenen liegt zwischen 11,5 mm und 12,0 mm und ist ca. 1,0 mm größer als der vertikale Durchmesser. Im Durchschnitt beträgt die Dicke im Zentrum 0,5 mm und nimmt zur Peripherie zu [6]. Eine zu kleine Cornea (unter 10,0 mm) wird als Mikrocornea und eine zu große Cornea (13,0 bis 15,0 mm) als Makrocornea bezeichnet [3].

Die wichtigste Funktion der Cornea ist somit die Lichtbrechung. Durch ihre stark gekrümmte Form, werden die eintreffenden Lichtstrahlen auf der Retina gebündelt, um eine scharfe Abbildung darzustellen. Sie ist transparent, was eine wichtige Voraussetzung für ihre Funktion ist. Gründe hierfür sind ihr Flüssigkeitshaushalt, die Architektur der Kollagenfaserbündel sowie das Fehlen von Blutgefäßen.

Mikroskopisch lassen sich 5 Schichten an der etwa 0,5-0,8 mm dicken Cornea unterscheiden: [1]

- Mehrschichtig unverhorntes Hornhautepithel
- Bowman-Lamelle
- Stroma
- Descemet-Membran
- Endothel [6]

Diskutiert wird die Existenz einer 6., zwischen Stroma und Descemet-Membran liegenden, azellulären und festen Schicht, der sogenannten Dua-Schicht [7].

Die Schichtbildung der Cornea ist in **Abbildung 2** skizziert.

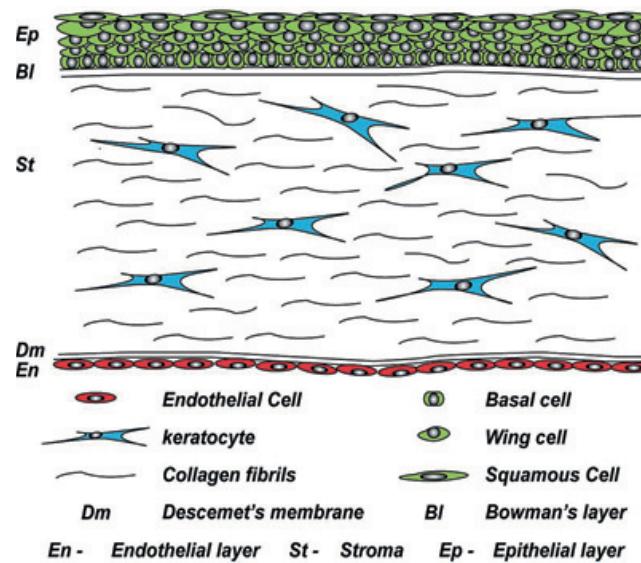


Abbildung 2. Skizzierung der Schichten der Cornea [8].

Der Tränenfilm, welcher dem Auge aufliegt, ermöglicht durch seine glatte Oberfläche ein scharfes Sehen, andererseits erfüllt er auch eine Schutzfunktion durch die Produktion des antibakteriellen Enzyms Lysozym. Somit wird das Auge vor Infektionen geschützt [3].

Das mehrschichtig unverhornte Plattenepithel stellt die äußerste Schicht der Hornhaut dar. Auch diese Epithelschicht dient dem Auge als Schutzfunktion und regeneriert nach Verletzungen innerhalb weniger Tage. Außerdem spielt es eine Rolle bei der Keimabwehr, indem die Zellen durch sogenannte „tight junctions“ eng miteinander verbunden sind. Diese verhindern, dass Tränenflüssigkeit in interzelluläre Räume gelangt und stellen somit eine Barriere gegen Toxine und Erreger dar.

Die Basalzellen des Plattenepithels grenzen an die Bowman-Lamelle, welche der Hornhaut Stabilität verleiht. Sie ist keine echte Membran, sondern der azelluläre Teil des Stromas und ist ca. 15 µm dick. Eine Regeneration der Bowman-Lamelle ist nicht möglich [6].

Das angrenzende Hornhautstroma besteht aus Kollagenlamellen und Keratocyten. Durch deren regelmäßige Anordnung erscheint die Cornea transparent. Die langsame Regenerationsfähigkeit des Stromas lässt sich durch die Abwesenheit von Gefäßen erklären [3].

Die Descemet-Membran befindet sich zwischen Stroma und Hornhautendothel. Sie wird bis zu 10 µm dick und wird bei Verletzung durch die daran angrenzenden Endothelzellen neu gebildet [3, 6].

Die Endothelzellschicht der Cornea besteht zum größten Teil aus einer einlagigen Zellschicht hexagonaler Zellen und ist 5-6 µm dick [9].

3.2.2 Die Endothelzellen und deren Funktion

Das Hornhautendothel hat die Funktion den Wassergehalt der Hornhaut zu kontrollieren und aufrecht zu erhalten. Dies erfolgt durch eine Diffusion von Nährstoffen und Flüssigkeit aus der Vorderkammer über das Endothel [9]. Da die Hornhautdicke und die Transparenz trotz des Flüssigkeitseinstroms aufrechterhalten werden muss, besteht die Hauptaufgabe des Hornhautendothels darin, den Wassergehalt von 70% aufrecht zu erhalten. Der Mechanismus hinter dieser Aufrechterhaltung ist, dass das Epithel das Stroma von außen abdichtet und das Endothel das Wasser mit einer aktiven Ionenpumpe aus dem Hornhautstroma herauspumpt [3]. Dieser Mechanismus verhindert eine Ödembildung des Hornhautstromas [10]. Die Ionenpumpe nutzt folgenden Mechanismus: Natrium-, Kalium- und Hydrogencarbonationen werden aus der Endothelzelle zurück in das Kammerwasser gepumpt, es entsteht ein osmotischer Gradient, welchem das Wasser folgt und somit ebenfalls aus der Zelle herausgelangt [11].

Die Voraussetzung für diesen permanenten Mechanismus ist eine ausreichende EZD [3]. Mit steigendem Lebensalter sinkt diese, da die Zellen nicht regenerationsfähig sind. Während bei Kindern und Jugendlichen die EZD bei ca. 4400 Zellen/mm² liegt, haben beispielsweise 80-89-jährige Menschen nur noch eine Dichte von 2300 Endothelzellen/mm² im Mittel [12]. Dieser Endothelzellverlust verläuft nicht konstant, in den ersten beiden Lebensdekaden ist er am stärksten ausgeprägt. Geschätzt wird ein Endothelzellverlust im Kindesalter von 13% zwischen 5 und 7 Jahren sowie eine zusätzliche Abnahme von 12% bis zum 10. Lebensjahr [13].

Insgesamt beträgt der jährliche Endothelzellverlust 0,6%±0,5%. Dies stellten Bourne et al. in einer 10-jährigen Beobachtungsstudie fest [14].

Es gibt eine Kompensation des Endothelzellverlustes durch die noch bestehenden Zellen. Diese erfüllen die Funktion durch eine Vergrößerung des Zellvolumens, was als Polymegalismus bezeichnet wird und durch eine Formveränderung, den sogenannten Pleomorphismus. Durch diese Veränderungen verlieren sie ihre ursprüngliche hexagonale Form. Ab einer Zelldichte von weniger als 700 Zellen/mm² ist dieser Kompensationsmechanismus nicht mehr möglich und es kommt zu einer Ödembildung der Hornhaut [9].

Die Messung der EZD erfolgt rechnergesteuert mittels der Endothelzellmikroskopie [16]. Die Grundlage für die heutigen Abbildungsverfahren der Endothelzellen ist das Prinzip der Spiegelmikroskopie. Das Spiegelmikroskop ermöglichte erstmals das Endothel stark vergrößert abzubilden und Fotografien davon anzufertigen. Es wurde 1968 in die Forschung und 1975/76 in die klinische Diagnostik eingeführt [17].

Bei der Endothelzellmikroskopie heute unterscheidet man zwischen Kontaktmikroskopen und Non-Kontaktmikroskopen. Bei den Kontakt-Hornhautmikroskopen ist ein direktes Aufsetzen der Optik auf die Hornhaut nach Gabe eines Lokalanästhetikums erforderlich, bei der Non-Kontakt-Methode erfolgt die Fokussierung der Optik auf das Endothel, somit ist kein direkter Kontakt erforderlich [16].

In **Abbildung 3** ist das Hornhautendothel in Form eines Auszugs aus der Endothelzellmessung dargestellt.

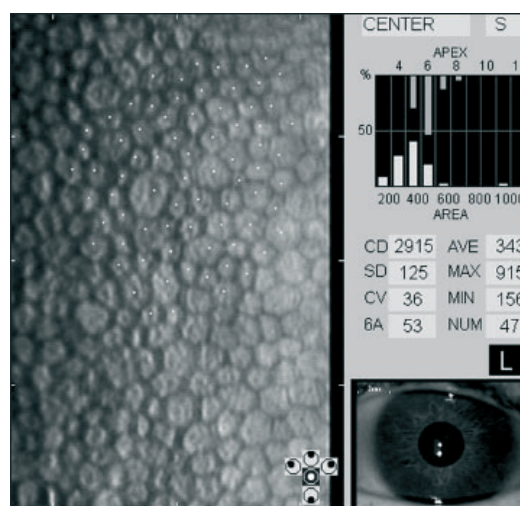


Abbildung 3. Manuelle Endothelzellmessung. Bei der „Center“-Methode markiert der Untersucher die Zentren benachbarter Zellen, jedoch nicht die Grenze um sie herum [18].

3.3 Erkrankungen der Hornhaut

Der Fokus der Arbeit liegt auf drei ausgewählten Krankheiten, da diese an der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS in Homburg/Saar die häufigsten Indikationen zur Keratoplastik darstellen. Eine Studie von Wang et al. untersuchte die Ursachen von 1200 Patienten in dem Zeitraum 2001-2010 in zwei zeitlichen Perioden, wobei die Anzahl der perforierenden Keratoplastiken in der zweiten Periode (2006-2010) mehr als doppelt so hoch war wie die der zwischen 2001 und 2005 durchgeführten Operationen. Die Hauptdiagnose, die eine Keratoplastik erforderte, war der Keratokonus mit 25,5%, die zweithäufigste Indikation stellte die Fuchssche Dystrophie (21,2%), dar. Die darauffolgende Diagnosegruppe war mit 14,6% die bullöse Keratopathie, Hornhautnarben lagen mit 14,4% an vierter Stelle. Als fünfte häufigste Indikation für eine Keratoplastik galt die Keratitis mit 13% [19]. Die Häufigkeit der verschiedenen Diagnosen ist in **Abbildung 4** dargestellt.

Pluszik et al. untersuchten daraufhin die häufigsten Indikationen für eine PKP in der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS in Homburg/Saar für den Zeitraum 2011-2018. Die Studie schloss 1776 Patienten ein. Auch hier war der Keratokonus mit 21,5% die häufigste Indikation für eine PKP, gefolgt von der akuten nekrotisierenden und ulzerativen Keratitis (18,1%). In 17,3% wurde eine Re-KPL durchgeführt, bei 16,5% handelte es sich um Patienten mit Hornhautnarben, bei 9,1% um solche mit einer pseudophaken oder aphaken bullöse Keratopathie. Die Fuchssche Dystrophie war in 9,1% der Fälle die Indikation zur KPL, andere Diagnosen zu 3,0% und andere Hornhautdystrophien zu 2,4%. Bei 1,5% war eine fehlgeschlagene endotheliale Keratoplastik die Ursache [20].

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass Keratokonus und die Fuchssche Dystrophie ebenfalls die beiden häufigsten Indikationen für eine Keratoplastik waren. An dritter Stelle steht hierbei die HSV-Infektion, welche sowohl die Narbenbildung, als auch ein Ulkus aufgrund der Infektion erfasst. Somit liegen zu diesen drei Erkrankungen am meisten Daten und Informationen in der Datenbank vor. Sie werden im folgenden Teil näher erläutert und in der Analyse untersucht.

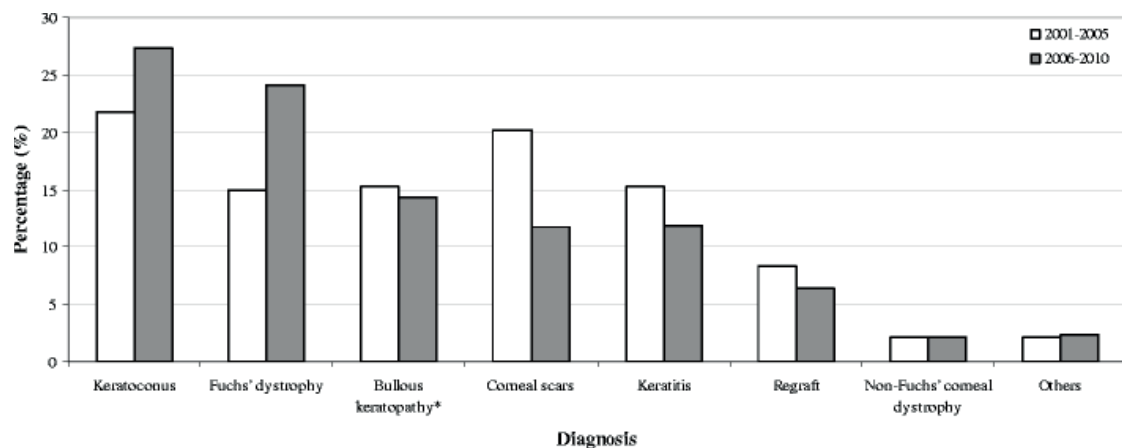


Abbildung 4. Indikationen für PKP in zwei verschiedenen Zeiträumen (2001–2005 und 2006–2010) in Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS in Homburg/Saar [19].

3.3.1 Keratokonus

Der Keratokonus ist die häufigste Formveränderung der Hornhaut [3]. Dabei handelt es sich um eine sporadisch auftretende Erkrankung, in einzelnen Fällen konnten jedoch auch Familien mit einem autosomal-dominanten Erbgang aufgezeigt werden. Es besteht gelegentlich ein Zusammenhang zu anderen systemischen und ophthalmologischen Veränderungen, wie Trisomie 21, Turner-Syndrom, Kollagenosen, Retinopathia pigmentosa oder Marfan-Syndrom. Im Großteil der Fälle beginnt die Erkrankung innerhalb der 2. Lebensdekade, es gibt jedoch auch Fälle mit einem Krankheitsbeginn im späteren Lebensalter. Entgegen früherer Beobachtungen sind Frauen nicht häufiger als Männer von der Krankheit betroffen [21].

Bei der Erkrankung Keratokonus kommt es zu einer Ausdünnung des Hornhautstromas, was als Folge eine Vorwölbung der Cornea und die Ausbildung eines irregulären Astigmatismus hat [21]. Üblicherweise tritt der Keratokonus asymmetrisch bilateral auf und verläuft progressiv [22]. Die Hornhautvorwölbung und -verdünnung ist in **Abbildung 5** dargestellt.

Frühsymptome sind eine progrediente Visusverschlechterung sowie eine Myopisierung und eine schwankende Brillenstärke [21]. Die Abbildungsqualität des optischen Apparates ist oft bereits im Frühstadium degradiert, obwohl die objektiven Befunde nur

gering ausgeprägt sind [22]. Als Folge kann es bei unzureichender Behandlung durch die permanente Dehnung zum Einreißen der Descemet-Membran und daraufhin zur Quellung der gesamten Hornhaut kommen, was als akuter Keratokonus (cornealer Hydrops) bezeichnet wird.

Im Anfangsstadium der Erkrankung kann die Verschlechterung des Visus mit einer Brille korrigiert werden, in späteren Stadien ist der Einsatz von harten Kontaktlinsen nötig [3]. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung werden die speziellen Keratokonuslinsen jedoch aufgrund eines höheren Grades der kegelförmigen Vorwölbung nicht mehr vertragen. Es kommt zu einer störenden Reibung der Kontaktlinsenoberfläche auf der Cornea oder die Kontaktlinsen sitzen nicht mehr stabil genug. In diesem Fall besteht die Möglichkeit der Implantation intrastromaler Ringsegmente [23]. Ein weiteres Verfahren, welches ein Fortschreiten der Erkrankung verhindern soll, ist das korneale Crosslinking. Hierbei soll die Steifigkeit der Hornhaut erhöht werden und somit die weitere Verformung aufgehalten werden. Risiken hierbei sind unter anderem Narbenbildung, Endothelzellschäden und Entzündungen, beziehungsweise Einschmelzung der Hornhaut [24]. Im Falle des Fortschreitens der Erkrankung wird eine Keratoplastik, bei welcher die Hornhaut des Patienten partiell oder komplett durch eine Spenderhornhaut ersetzt wird, notwendig [25].



Abbildung 5. Fortgeschrittener Keratokonus in Seitenansicht mit Hornhautvorwölbung und-verdünnung (Klinik für Augenheilkunde, UKS Homburg).

3.3.2 Fuchssche Dystrophie

Die Fuchssche Dystrophie wird in der Literatur als eine autosomal-dominante Erkrankung beschrieben, die jedoch meistens ohne familiäre Disposition auftritt. Die Geschlechterverteilung der Erkrankung beträgt im Verhältnis Frauen zu Männer 4:1. Man kann zwei Häufigkeitsgipfel feststellen. Die Frühform der Fuchsschen Dystrophie, bei der die bis zum Limbus reichenden Cornea-guttata-Formationen rund und klein sind, tritt meist vor dem 30. Lebensjahr auf. Die Spätform, bei der sich breitere und schärfer begrenzte Guttatae im zentralen und mittelperipheren Hornhautbereich befinden, betrifft Patienten nach dem 40. Lebensjahr [26].

Die Ursache des Krankheitsbildes stellt eine Degeneration der Endothelzellen verbunden mit einer Verdickung der Descemet-Membran dar. Außerdem kann die Ausbildung warzenförmiger Verdickungen im Sinne einer Cornea guttata beobachtet werden. Diese Veränderungen führen zu einem Verlust der Barrierefunktion, sodass vermehrt Kammerwasser in das Stroma und das Epithel einfließen kann, was letztendlich zu einer Ödembildung in das Stroma mit Keratopathia bullosa führt [27]. Im Verlauf kann es zu subepithelialen Vaskularisationen und stromalen Fibrosierungen kommen, welche irreversibel sind [28]. In **Abbildung 6** ist die Ansicht des Krankheitsbildes mittels Spaltlampe dargestellt.

Klinisch zeigt sich das Krankheitsbild in der Frühphase asymptomatisch [29]. Im fortgeschrittenen Stadium imponiert es durch eine progressive Trübung der zentralen Hornhaut mit einem Visusverlust, einer herabgesetzten Sensibilität der Cornea sowie einem deutlich reduzierten Sehvermögen. Es entstehen Bullae, welche durch Aufbrechen zu starken attackenartigen Schmerzen, Photophobie und Epiphora führen können.

Die Cornea guttata lässt sich mithilfe der Spaltlampe durch die charakteristischen „endothelialen Dellen“ erkennen. Dies wird als einem mit einem Hammer beschlagenen Kupferblech ähnelnd beschrieben [26]. Das Ausmaß der Cornea guttata stellt jedoch keinen Indikator für das Auftreten einer Fuchsschen Dystrophie dar. Oftmals bleibt der Zustand des Stromas und Epithels jahrelang unverändert stabil, der Übergang zum Krankheitsbild der Fuchsschen Endotheldystrophie ist ein langsamer Prozess [28].

Im Frühstadium der Fuchsschen Dystrophie können mit hyperosmolaren Augentropfen, beispielsweise 5%igen NaCl morgendliche Beschwerden des Patienten vermindert werden [29]. Das Fortschreiten der Ödembildung des Stromas mit Keratopathia bullosa kann durch diese Therapie zwar verlangsamt, das Voranschreiten der Krankheit jedoch nicht verhindert werden. Es besteht eine obligate Indikation zur Keratoplastik, um den Visus zu verbessern und die Schmerzen des Patienten zu lindern. Da oft Patienten im höheren Lebensalter betroffen sind, empfiehlt es sich ebenfalls über eine sequentielle oder simultane Katarakt-Operation zu sprechen [26].

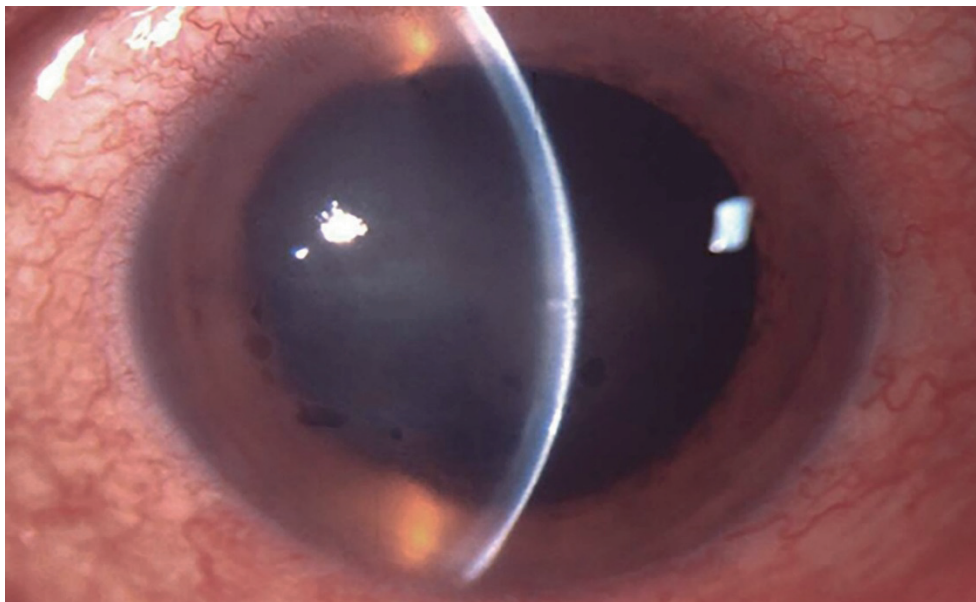


Abbildung 6. Fuchssche Dystrophie (Klinik für Augenheilkunde, UKS Homburg).

3.3.3 Herpesviren-Infektion

Das Herpes-simplex-Virus zählt zu den häufigen Auslösern eines Hornhautgeschwürs. Die Mehrheit der Weltbevölkerung (bis zu 90%) ist mit HSV-1 infiziert und trägt laut Studien eine latente Viruslast [30]. Im Laufe ihres Lebens erleiden 50-90% aller Menschen eine symptomatische HSV-Infektion.

Die primäre Infektion findet beim Herpes-simplex-Virus 1 meistens in der frühen Kindheit statt, während die des HSV-2 entweder bei der Geburt oder häufiger durch sexuellen Kontakt mit einer infizierten Person im Alter von 16 bis 30 Jahren entstehen. Diese Primärinfektionen verlaufen zum größten Teil ohne klinische Symptome, verursachen

jedoch eine Virämie, welche zur Bildung humoraler Antikörper führt. Diese können lebenslang nachgewiesen werden. Das Virus persistiert typischerweise im Ganglion ciliare. Bei späteren klinischen HSV-Infektionen, handelt es sich meistens um Rezidive, das heißt es sind Patienten betroffen, welche bereits eine Primärinfektion zu einem früheren Zeitpunkt durchgemacht haben. Zu einem Rezidiv kommt es, wenn bestimmte Faktoren die Immunabwehr des Körpers schwächen. Auslöser hierfür können äußere Reize, z.B. UV-Strahlung, innere Faktoren, wie beispielsweise Stress, Menstruation oder Fieber, aber auch Medikamente, z.B. Immunsuppressiva oder Glucocortikoide, darstellen. Durch sie entsteht eine Störung des Gleichgewichts zwischen Wirt und Virus und es kommt zum Ausbruch der Infektion [31].

Klinische Symptome sind bei der Primärinfektion mit dem HSV-Virus selten. Typischerweise treten sie in Form einer Bindehautentzündung auf, welche die Augenlider mitbetreffen kann. Dies wird als Blepharokonjunktivitis bezeichnet und ist durch entzündliche Vesikel und dendritische Läsionen im Hornhautepithel gekennzeichnet [30].

Die Herpes-simplex-Virus-Keratitis kann in 5 verschiedene Formen klassifiziert werden.

1. Infektiöse epitheliale Keratitis (Keratitis dendritica/geographica):

Im frühen Stadium dieser Erkrankung können punkt- oder sternförmige Plaques auf geschwollenen Epithelzellen beobachtet werden (Keratitis dendritica). Konfluieren diese spricht man von einer Keratitis geographica, welche gehäuft nach Kortikosteroidtherapie zu beobachten ist. Typisch für diese Läsionen sind epitheliale Infiltrate mit kolbenförmigen Ausläufern, diese beinhalten das Herpes-simplex-Virus. Nach einigen Tagen entsteht ein subepitheliales Infiltrat [32]. Das charakteristische Bild der Keratitis dendritica ist in **Abbildung 7** dargestellt.

2. Stromale immunologische Keratitis

- 2.1. Nekrotisierend: Hierbei bildet sich ein Ulkus, es entstehen dichte Narben, Hornhautgewebe wird zerstört und es bildet sich eine Neovaskularisation. Wird diese Form der Keratitis nicht behandelt, kann es zur Perforation der Hornhaut kommen. Im Verlauf der Erkrankung kann eine bakterielle Superinfektion und somit ein Hypopyon entstehen.
- 2.2. Nicht nekrotisierend: Bei dieser Form findet keine Ulkusbildung statt, stattdessen überwiegt die Entzündungsreaktion im Stroma. Als Ursache hierfür wird vermutet, dass es sich um eine Kombination aus einer T-Zell-

vermittelten Reaktion und Antigen-Antikörper-Komplement-Kaskade handelt [3].

3. Endotheliitis (disciforme Keratitis)

Nach einer epithelialen Herpesinfektion entwickelt circa jeder 6. Patient im Verlauf eine Keratitis disciformis. Typisch hierfür sind klinisch ein fokales oder diffuses Stromaödem ohne Infiltrat. Die Demarkationslinie ist meistens klar, es lassen sich ein mikrozystisches Epithelödem, Descemet-Falten und feine retrocorneale Präzipitate erkennen.

4. Neurotrophe Keratopathie (sogenannte „metaherpetische Keratitis“)

Bei der metaherpetischen Keratitis handelt es sich um ein Spätstadium einer Herpesinfektion. Hierbei kommt es zu einer Störung der cornealen Innervation, zu einem persistierenden Verlust der Hornhautsensibilität sowie zu einer herabgesetzten Tränensekretion. Die Ursache hierfür stellt teilweise die HSV-Infektion selbst dar, zusätzlich kann der Grund ein Medikamentenschaden sein, der durch Überbehandlung zu einem Ulkus führt.

5. (Vaskularisierte) stromale Hornhautnarben

Die stromalen Hornhautnarben, die entweder stark, schwach oder nicht vaskularisiert auftreten, stellen das typische späte Stadium der herpetischen Keratitis dar. Sie treten in Kombination mit einer Stromaverdünnung auf [31].

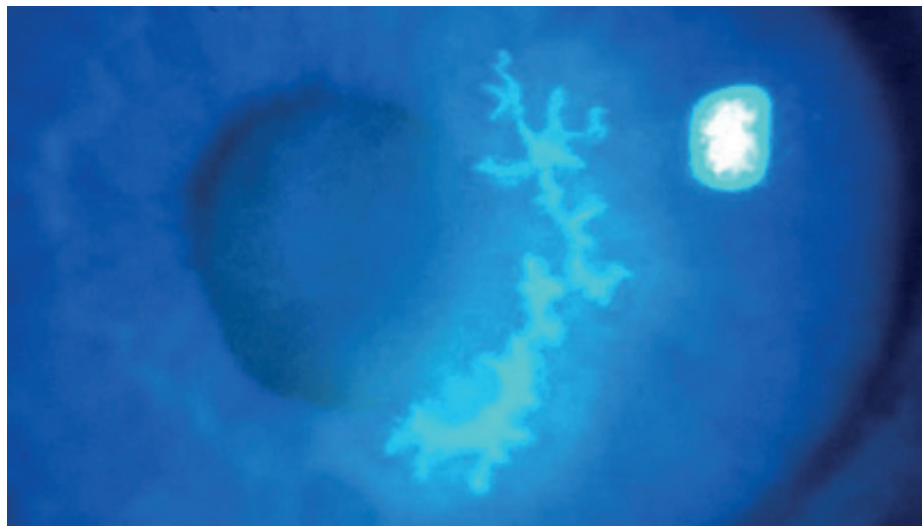


Abbildung 7. Klassische Keratitis dendritica (Vitalfärbung mit Fluorescein und Blaulicht) [31].

Das therapeutische Vorgehen unterscheidet sich je nach Ausprägungsform der okulären HSV-Infektion. Ist nur das Epithel davon betroffen, empfiehlt sich Ganciclovir 5 Mal täglich als Oberflächenvirustatikum zu verordnen. Bei Erkrankungen, die das Stroma und intraokuläre Anteile betreffen, wird sowohl Aciclovir oder Ganciclovir als lokale Salbe, als auch Aciclovir systemisch empfohlen [32].

Zu beachten ist, dass bei epithelialen Infektionen Steroide kontraindiziert sind, bei einer Endotheliitis sind diese unverzichtbar [3].

Bei durch eine HSV-Infektion entstandenen Hornhautnarben sollte je nach Tiefe der Narbe und der Stromaverdünnung entschieden werden, ob eine Keratoplastik sinnvoll ist. Im Falle dessen ist es empfehlenswert, dass das betroffene Auge mindestens ein halbes Jahr entzündungsfrei ist. Ein bestehendes Hornhautödem gilt als Hinweis für eine aktive Entzündung. Ist das der Fall, sollte mit der Operation abgewartet werden [31].

Als operative Nachsorge sollte ein Aciclovir-Schutz verordnet werden. Empfohlen wird dieser in der Dosierung 400 mg 5 Mal/Tag für 6 Wochen und anschließend 400 mg 2 Mal/Tag für ein Jahr, um Rezidive zu vermeiden [33].

In einer Studie von Van Rooij et al. wurden die Vorteile der postoperativen Aciclovir Therapie im Hinblick auf HSV-Infektion nach PKP verdeutlicht. Durch den Vergleich von Patienten, die 6 Monate nach der PKP 400 mg Aciclovir 2 Mal/Tag erhielten, mit einer Placebogruppe ergab sich, dass die Gabe von Aciclovir signifikant herpesbedingte Rezidive 2 Jahre nach einer PKP verhindert [34].

Auch in einer 5-jährigen Nachbeobachtungsstudie von Aateke et al. wurde deutlich, dass die Gabe von Aciclovir oral, das 6 Monate nach der PKP bei HSV-Infektionen verabreicht wurde, klinisch vor HSV-Rezidiven schützt [35].

3.4 Die perforierende Keratoplastik (PKP)

Die Keratoplastik ist in Deutschland die häufigste Transplantation. Sie wird seit 1905 durchgeführt und ist mit 90% Erfolgsrate die erfolgreichste Transplantation [36]. Die Anzahl der durchgeführten Keratoplastiken in Deutschland stieg in den letzten Jahren stark an. Während im Jahr 2006 2849 Operationen durchgeführt wurden, waren es im Jahr 2017 8231 Operationen [37]. An der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS in Homburg/Saar stieg die Anzahl in den letzten 13 Jahren um das Neunfache auf 542 im Jahr 2018 an [38].

Die Grundlage der PKP besteht darin, dass alle Hornhautschichten der Spenderhornhaut durchgreifend transplantiert werden. Ist die Hornhaut des Empfängers durch eine Erkrankung oder Verletzung trüb oder irregulär brechend, wird sie durch eine klare, regulär brechende Spenderhornhaut ersetzt und so wieder ein "normales" Sehen ermöglicht [3].

3.4.1 Durchführung der perforierenden Keratoplastik

Es lassen sich zwei Trepanationsverfahren bei perforierender Keratoplastik unterscheiden. Bei der mechanischen Trepanation wird das Spender- und das Empfängergewebe mit einem Handtrepan entnommen. Anschließend werden die Spender- und Empfängerhornhäute während der Operation mit einem GTS oder einem Motortrepan zugeschnitten [39]. Zu bevorzugen ist ein Zuschnitt von epithelial, da es von der endothelialen Seite zu einem „Unterschnitt“ auf der Descemet-Membran und zu einer Inkongruenz der Schnittränder kommen kann [40].

1989 wurde die nicht-mechanische Trepanationsmethode mittels Excimer-Laser und Femtosekundenlaser entwickelt [41].

Zur Entnahme der Spenderhornhaut wird ein 15-16 mm großes Korneoskleralscheibchen in eine künstliche Vorderkammer eingespannt, danach erfolgt durch ein Viskoelastikum eine auf ca. 20 mmHg hohe Tonisierung. Anschließend wird die Hornhaut zirkulär mit dem Excimerlaser abladiert [42]. Zur Orientierung dient eine offene, horizontal ausgerichtete Metallmaske, an dessen Rand ein Zielstrahl sichtbar ist. Die Metallmaske ist mit acht nach außen gerichtete Orientierungszähnnchen auf der Cornea ausgestattet [41].

Kommt es zur Perforation werden die verbleibende Descemet-Membran und Teile des tiefen Stromas mithilfe der Katzinschere durchtrennt.

Für die Empfängertrepanation wird ein Lidsperrer eingesetzt und das Auge anschließend mit Zügelnähten horizontal ausgerichtet. Auch hier wird die Metallmaske mit den acht Orientierungskerben aufgesetzt und der Laserstrahl manuell mittels „Joy-Stick“ unter dem Operationsmikroskop am inneren Maskenrand über die Hornhaut geführt bis es zur Perforation kommt. Die Trepanation erfolgt daher unter direkter mikrochirurgisch-optischer Kontrolle. Daraufhin werden ebenfalls die Descemet-Membran und die Teile des hinteren Stromas mit der Katzinschere durchtrennt. Bei 12 Uhr erfolgt eine basale Iridotomie [42]. Dies dient dazu einem akuten Winkelblock mit

persistierend weiter Pupille vorzubeugen, was als Urrets-Zavalía-Syndrom bezeichnet wird [43].

Der Laserstrahl wird bei der Spenderhornhaut am äußeren, bei der Empfängerhornhaut am inneren Rand der Metallmaske entlanggeführt. Der Durchmesser beträgt abhängig von der Diagnose bei dem Transplantat 7,1|7,6|8,1 mm, der entsprechende Empfängerdurchmesser liegt bei 7,0|7,5|8,0 mm [42]. Das Transplantat sollte so groß wie möglich sein, da sich hierbei ein besseres optisches Ergebnis zeigt, gleichzeitig sollte es jedoch auch so klein wie nötig sein, da damit weniger immunologische Reaktionen verbunden sind [44].

Ein Beispiel für die verwendeten Empfängermasken ist in der **Abbildung 8a**, **8b**, bzw. **8c** für die Indikation Keratokonus dargestellt. In der **Abbildung 9** wird das Prinzip der nichtmechanischen Trepanation veranschaulicht.

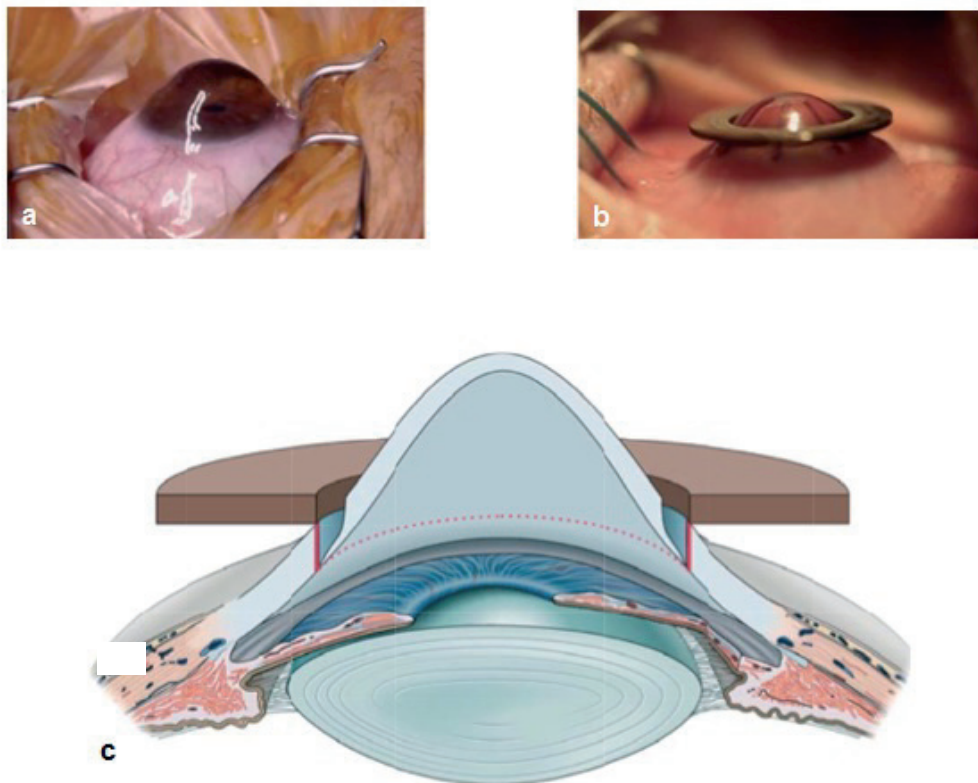


Abbildung 8a. Fortgeschrittener Keratokonus mit kegelförmig vorgewölbter Hornhaut in der Seitenansicht.

Abbildung 8b. Auflegen der Empfängermaske bei der Excimerlaser-Trepanation.

Abbildung 8c. Schematische Darstellung des freien Aufliegens, runde Öffnung mit perpendicularen Schnitkanten [45].

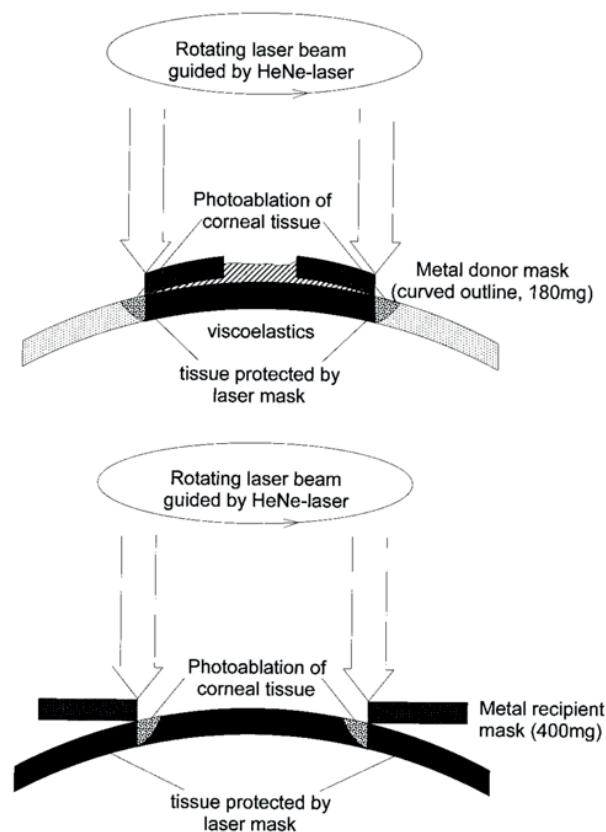


Abbildung 9. Schematische Darstellung des Prinzips der nichtmechanischen Trepanation mit dem Excimerlaser entlang einer Metallmaske im Sagittalschnitt [46].

Der vorläufige Wundverschluss erfolgt mit acht 10-0-Nylon-Einzelknüpfnähten. Das Hornhautscheibchen wird daraufhin in selteneren Fällen mit multiplen Einzelknüpfnähten, bei 90% der Eingriffe jedoch mit einer doppelt fortlaufenden Kreuzstichnaht nach Hoffmann fixiert [47]. Die doppelt fortlaufende Nahttechnik wird typischerweise verwendet, wenn die Bowman-Lamelle intakt ist. Eine schnellere Rehabilitation im Gegensatz zu Einzelknüpfnähten und kombinierten Nahttechniken ist belegt [48]. Die Knoten werden anschließend im Stroma versenkt [41].

3.4.2 Peri- und postoperative Nachsorge und Fadenentfernung

Am Ende der Operation erhalten die Patienten perioperativ 150-250 mg Prednisolon intravenös, die Dosierung kann je nach Diagnose etwas differieren.

Typischerweise wird Ofloxacin AS als Antibiotikaprophylaxe sowie das Mydriatikum Atropin AS und pflegende Gele appliziert. Ebenfalls erhält der Patient am ersten Tag nach der Operation Azetazolamid zur Augeninnendrucksenkung. Liegt der Nachweis einer HSV-Infektion vor, ist es wichtig, perioperativ lokal und systemisch ein Antiherpetikum zu geben [42].

Am 1. postoperativen Tag beginnt die Steroidtherapie, bestehend aus Prednisolonacetat 1%. Diese wird initial 5 Mal/Tag verabreicht und über 6 bis 9 Monate ausgeschlichen [44].

Beim Zeitraum der Reduzierung der Dosis sind die Grunderkrankung und das Patientenalter entscheidend. Bei jungen Patienten mit Keratokonus oder stromalen Dystrophien wird 6 Monate lang therapiert, bei älteren Patienten mit Fuchsscher Dystrophie oder aphaken/pseudophaken bullösen Keratopathien ist in der Regel ein Zeitraum von über 1 Jahr notwendig. Bei aphaken oder pseudophaken Patienten mit reguliertem intraokulären Druck kann die lokale Applikation von Prednisolonacetat 1% 1 Mal/Tag lebenslang gegeben werden [42].

Der erste Faden der doppelten Kreuzstichnaht wird nach etwa einem Jahr, der zweite Faden nach ca. 1,5 Jahren entfernt. Liegen Fadenlockerungen, Infiltrate oder progressive Neovaskularisationen vor, wird die Entfernung der Hornhautfäden von diesem Schema abweichend früher vorgenommen.

Die postoperative Betreuung erfolgt in regelmäßigen Abständen möglichst vierteljährlich in der „Hornhautsprechstunde“ der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS in Homburg/Saar. Außerdem sollte der Patient sich beim nachbehandelnden Augenarzt vorstellen und hier in den ersten 6 Wochen mindestens 1 Mal/Woche untersucht werden [44]. Im weiteren Verlauf wird insbesondere auf eine ausreichende Befeuchtung der Oberfläche mit künstlicher Tränenflüssigkeit, beziehungsweise pflegenden Gelen geachtet [49].

3.4.3 Vis-à-tergo

Die Vis-à-tergo (uveale Schwellung) ist eine gefürchtete Komplikation, die während ophthalmologischer Operationen eintritt und zur expulsiven Blutung führen kann. Sie tritt

insgesamt selten auf. Die Ursachen sind nicht vollständig geklärt. Ein hohes Alter, Operationen in Lokalanästhesie und Grunderkrankungen der Patienten, wie Hypertonie, koronare Herzkrankheit und Zustand nach Myokardinfarkt wurden als häufige Risikofaktoren festgestellt [50]. In einer Studie von Groh et al. wurden die Ursachen für eine präexpulsive Blutung (okuläre Voroperationen, okuläres Trauma, arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung und Diabetes mellitus) und für eine expulsive Blutung (okuläre Voroperationen, primäres chronisches Offenwinkelglaukom, koronare Herzerkrankung und Asthma bronchiale) unterschieden [51].

In einer Arbeit von Wollensak et al. wird eine expulsive Blutung von einer nichtexpulsiven unterschieden. Bei der expulsiven Blutung kommt es zu einer massiven Einblutung in die Chorioidea und zur Expulsion des intraokularen Gewebes, wohingegen die nicht-expulsive Blutung auf die Chorioidea begrenzt ist [52]. Kommt es zur expulsiven Blutung wird der Glaskörper nach vorne gedrückt und kann durch den Operationszugang prolabieren, was zu einer kompletten Netzhautablösung führt [50, 51, 53].

3.4.4 Triple Procedure

Häufig gehen Erkrankungen der Cornea, die eine Keratoplastik erforderlich machen, mit einem gewissen Grad an Katarakt einher. Eine Möglichkeit beide Erkrankungen mit einer Operation zu behandeln besteht in der sogenannten Triple Procedure. Dieses Verfahren besteht aus einer perforierenden Keratoplastik, der Kataraktextraktion und einer Intraokularlinsenimplantation [54]. Die Vorteile dieses Verfahrens sind eine schnelle visuelle Rehabilitation, ebenfalls wird in manchen Studien kein zusätzliches Endotheltrauma beschrieben [55]. Ein großer Nachteil ist jedoch die schwierige Berechnung der zu implantierenden Intraokularlinse, dabei besteht die Gefahr, dass von der Zielrefraktion abgewichen wird, weil die postoperative Hornhautbrechkraft nur angenommen werden kann [56].

3.5 Endothelzellverlust nach perforierender Keratoplastik

In zahlreichen Studien wurde belegt, dass es nach perforierender Keratoplastik zu einer Veränderung des Hornhautendothels und zu einer Verminderung der EZD kommt.

Dieser Zellverlust ist in den ersten postoperativen 3 Jahren am höchsten und beträgt in diesem Zeitraum ca. 20% pro Jahr, anschließend ist der Endothelzellabfall deutlich geringer [57]. Der genaue Zellverlust lässt sich zeitlich differenzieren. In einer Studie von Bourne et al. wurde ein operationsbedingter Endothelzellverlust von durchschnittlich 23% beschrieben [58].

Matsuda et al. kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Endotheldichte in den ersten zwei Jahren postoperativ rapide abnimmt (59,4%). Anschließend verlangsamt sich der Zellverlust erheblich (3,5% der präoperativen Zellzahl pro Jahr). Ein weiteres Ergebnis war, dass sich einzelne Zellen bei der Ausbreitung proportional zu ihrer Fläche vergrößern [59].

Sundmacher et al. führten bereits 1983 eine Studie durch, in der 7 Fälle nach Keratoplastik bis zu 44 Monate postoperativ beobachtet wurden. Es zeigte sich nach endothelialer Immunreaktion insgesamt ein Zellverlust von 25%-81%. Aufgezeigt wurde zusätzlich, dass es einen Zusammenhang zum entstehenden Transplantatödem gibt. Bei einem fehlenden oder nur geringen Ödem zu Therapiebeginn betrug der Endothelzellverlust zwischen 25% und 31%. Bei länger bestehendem Ödem gingen zwischen 64% und 81% der Zellen zugrunde [60].

Thomas Olson beschreibt in seinen Studien, dass es ab einer Grenze von 1000 Zellen/mm² zu keinem signifikanten weiteren Endothelzellverlust kommt [61].

In **Abbildung 10** ist exemplarisch der postoperative Endothelzellverlust der ersten 40 Monate postoperativ mit verschiedenen Modellen der Annäherung dargestellt [62].

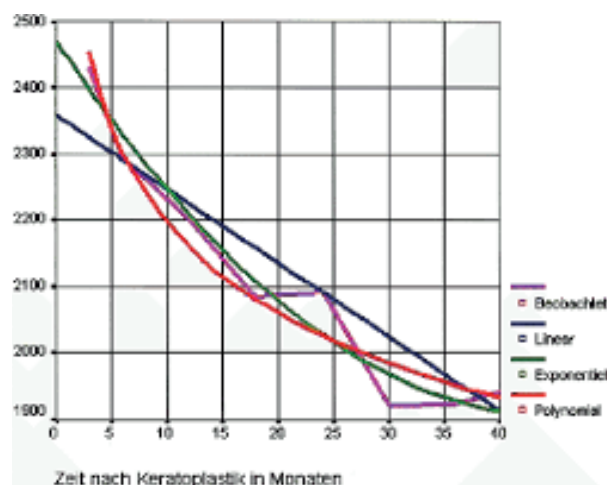


Abbildung 10. Exemplarische Darstellung des Regressionsverhaltens an einem postoperativen Endothelzellverlauf nach nichtmechanischer perforierender Keratoplastik im Zeitverlauf von 3 Jahren [62].

In vielen Studien wurde bereits festgestellt, dass der Erfolg einer PKP und somit das Überleben des Transplantats hauptsächlich von der Überlebensfähigkeit der Endothelzellen abhängig ist. Aufgrund der Pumpfunktion ist das Endothel unerlässlich für eine intakte Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz des Hornhautstromas und somit entscheidend für die Klarheit der Hornhaut [63].

Man kann keine bestimmte Grenze angeben, ab welcher eine Hornhautdekompensation auftritt, jedoch konnte vermutet werden, dass bei einer EZD unter 700 Zellen/mm² die Wahrscheinlichkeit für eine Dekompensation der Cornea steigt [15].

Als Ursache für den Zellverlust werden spaltlampenmikroskopisch nicht sichtbare, (sogenannte "unterschwellige") immunologische Reaktionen sowie eine Umverteilung von Spenderendothelzellen in Richtung Wirtshornhaut, vermutet. Dieser beschriebene Migrationsverlust verstärkt laut den Forschungen den immunologisch bedingten Basisverlust und ist verantwortlich für die Einschränkung des Transplantatüberlebens [64].

Eine Komplikation, die zur Zerstörung des Hornhautendothels und somit zur irreversiblen Eintrübung des Transplantats nach Keratoplastik führen kann, sind immunologische Transplantatreaktionen (TPR). Da in der Cornea, im Vergleich zu anderen Organen, nur wenige antigenpräsentierende Zellen vorhanden sind (HLA-Typ-II), sie avaskulär ist und eine vorderkammerassoziierte Immundeviation (ACAID) hat, kommt es seltener zu immunologischen Ereignissen als bei anderen Transplantationen. Jedoch kann es trotzdem zu immunologischen Prozessen kommen und das Transplantat insuffizient werden. Insgesamt können vier Typen der TPR unterschieden werden: Epitheliale, subepitheliale und perakut stromale TPR, welche alle aufgrund ihrer zeitlichen Begrenzung, der Seltenheit ihres Auftretens und der fehlenden Beeinträchtigung des Visus eine eher untergeordnete Rolle spielen und die endothelialen Transplantatreaktionen. Diese treten mit 10-20% häufig auf. Es handelt es sich um eine immunologische Reaktion gegen die Endothelzellen. Man kann hier wiederum zwischen zwei Unterformen unterscheiden: Bei der akut diffusen Abstoßungsreaktion kommt es zu einem generalisierten Hornhautödem, Zellen und dem Tyndall-Effekt in der Vorderkammer sowie diffusen retrocornealen Präzipitaten. Bei der chronisch fokalen Abstoßungsreaktion tritt ein segmentales Transplantatödem und eine endotheliale Khodadoust-Linie auf, außerdem kommt es zur typischerweise geringeren Reizung der Vorderkammer [65].

Es konnte festgestellt werden, dass sich eine hohe Zelldichte der Spenderhornhaut langfristig positiv auf die Entwicklung des Transplantats auswirkt. Um im Langzeitverlauf ein Absinken der EZD zu vermeiden, sollte die Ausgangszelldichte des Spenders so hoch wie möglich sein. In **Abbildung 11** ist eine langfristige Kalkulation für 10 Jahre nach perforierender Keratoplastik dargestellt, welche von Winter et al. 1983 entworfen wurde. Sie veranschaulicht den Abfall der EZD für zwei verschiedene Beispiele bezogen auf die Dichte des Spenderendothels. Zum einen beträgt diese 3000 Zellen/mm², 4 Jahre nach der Operation ist bei dem Empfänger mit einer Dichte von 1500 Zellen/mm² zu rechnen, zum anderen ist als Beispiel eine Spenderdichte von 1500 Zellen/mm² gewählt, welche sich nach 4 Jahren bei dem Empfänger auf 750 Zellen/mm² verringert hat [63]. Annahme für diesen theoretischen Langzeitverlauf ist die Kalkulation von Olsen et al., welcher herausfand, dass die relative EZD 4 Jahre nach Keratoplastik 50% bezogen auf die Spenderdichte beträgt [61].

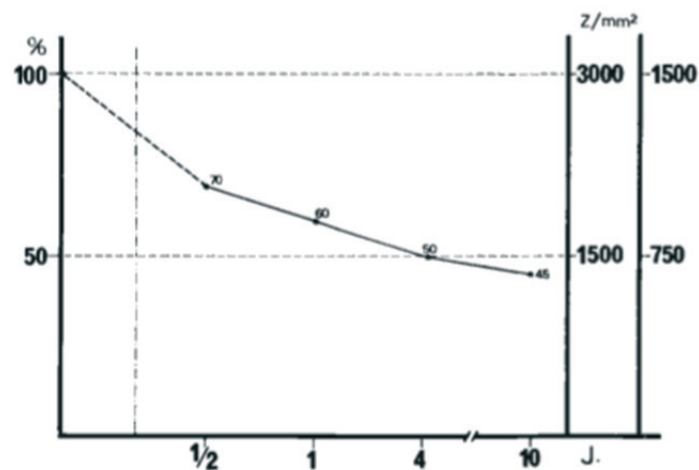


Abbildung 11. Theoretische Überlegungen zur relativen EZD im Transplantat im Zeitverlauf von 10 Jahren postoperativ [63].

In zahlreichen Studien wurde beschrieben, dass die Dichte der Endothelzellen von weiteren Faktoren abhängig ist. Das Alter des Spenders sowie das Empfängeralter spielen hierfür eine Rolle. In einer Studie von Musch et al. wurden Endothelzellmessungen, welche von Patienten mit erfolgter Keratoplastik durchgeführt worden sind, im Zeitraum von 1980 bis 1985 ausgewertet. Die Analysen von insgesamt 265 Transplantaten zeigten, dass statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen dem postoperativen Endothelzellverlust nach einem Jahr und dem Spender-, bzw.

Empfängeralter sowie der Spenderendothelzellichte bestehen. Transplantate von älteren Spendern, ein höheres Empfängeralter und eine hohe EZD des Spenders zeigten unabhängig voneinander ein Jahr nach der Operation einen größeren Verlust der EZD. Diese drei Faktoren erklärten in der Studie 17% des Verlustes ein Jahr nach der PKP [66].

Auch die Todesursache des Spenders und der davon abhängige systemische Metabolismus haben Einfluss auf die Zelldichte des Transplantats. Forschungen zu diesem Thema zeigten, dass der Langzeitverlauf von Spendern, die plötzlich, z.B. an einem Herzinfarkt, verstarben, durch einen besseren metabolischen Status vorteilhafter war, als bei Hornhäuten, die von Patienten mit Krebs-, Niereninsuffizienz- oder Sepsis stammten. Veränderungen im Metabolismus betreffen insbesondere das Stroma und das Endothel, weswegen diese sich auf den postoperativen Verlauf und das Überleben des Transplantats auswirken [67].

Batista et al. bewerteten 2018 Verwendung einer Zwei-Photonen-Bildgebung (TPI) zur Beurteilung des Zustands menschlicher Hornhäute für die Transplantation. Die Ergebnisse verdeutlichten, dass die Zwei-Photonen-Bildgebung Informationen mit subzellulärer Auflösung liefern kann, auf welche mit aktuellen klinischen Methoden, beispielsweise dem Stoffwechselzustand der Zellen und der strukturellen Organisation des Stromas, nicht zugegriffen werden kann. Somit kann diese Methode den Screening-Prozess von Hornhäuten vor der Transplantation verbessern und zur Optimierung der Lagerbedingungen beitragen [68].

In einer Studie der Klinik für Augenheilkunde der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, konnte gezeigt werden, dass die individuelle intraoperative Herangehensweise verschiedener Operateure einen Einfluss auf die EZD hat. Diese bezieht sich auf die ersten 12 Monate nach PKP, im Langzeitverlauf (> 2 Jahre) ist der Unterschied zwischen den verschiedenen Operateuren nicht mehr signifikant. Untersucht wurden hierbei 370 Augen mit den Diagnosen Fuchssche Dystrophie und Keratokonus, welche eine primäre Excimer-Laser-Keratoplastik erhielten, die von 4 verschiedenen Operateuren durchgeführt wurde [69].

Schumacher et al. untersuchten an der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS in Homburg/Saar in einer retrospektiven Studie den Unterschied des Endothelzellverlustes nach Excimerlaser- und mechanischer Trepanation bei 104 Patienten mit den Diagnosen Keratokonus, Fuchssche Dystrophie und solche mit sonstigen Indikationen, welche zwischen 2000 und 2006 eine Keratoplastik erhalten haben. Diese Untersuchungen ergaben, dass

nach der Excimerlaser-Trepanation eine signifikant höhere EZD nachgewiesen werden konnte. Bezüglich der Entwicklung bei verschiedenen Indikationen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Untersucht wurden hierbei Diagnosegruppen Keratokonus, Fuchssche Dystrophie und sonstige Indikationen [39]. Eine Studie von Chung et al. der katholischen Universität in Korea untersuchte den Einfluss der Ausgangsendothelzelldichte des Empfängers auf den postoperativen Endothelzellverlust. Es ergab sich, dass eine geringe EZD des Empfängers ein Risikofaktor für einen erhöhten Verlust von Endothelzellen nach PKP darstellt. Außerdem wurde festgestellt, dass bei Patienten mit geringerer endothelialer Zelldichte ein größerer Transplantatdurchmesser den chronischen Endothelzellverlust verringern könnte [70].

4 Fragestellung und Zielsetzung

Der Endothelzellverlust nach perforierender Keratoplastik sowie die Abhängigkeit des Transplantatüberlebens davon wurden bereits in anderen Studien belegt. Ebenso wurden einige Einflussfaktoren auf diese Entwicklung untersucht und Zusammenhänge beschrieben.

In der vorliegenden Arbeit wird retrospektiv für einen Zeitraum von 8 Jahren untersucht, wie sich die verschiedenen, in der Datenbank erfassten und signifikanten Einflussfaktoren nach einer Keratoplastik auf die Endothelzellentwicklung auswirken.

Hierbei werden die ausgewählten Diagnosegruppen Keratokonus, Fuchssche Dystrophie und HSV-Infektion untersucht und die Ergebnisse der präoperativen und der beiden postoperativen Untersuchungszeitstadien ausgewertet.

Zuerst wird die EZD selbst dargestellt, um die Entwicklung zu den Zeitstadien insgesamt zu verdeutlichen.

Anschließend erfolgt mittels verschiedener statistischer Tests die Auswertung der Einflussfaktoren, von denen in dieser Arbeit folgende unabhängig voneinander untersucht werden:

- Alter des Spenders
- Alter des Empfängers
- Spenderendothelzelldichte
- Vis-à-tergo
- zusätzlicher Linsenaustausch (Triple Procedure)

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Endothelzellverlauf nach PKP zu beschreiben und den Einfluss der genannten Größen für alle Patienten, für jede einzelne Diagnosegruppe und für die Gruppen im Vergleich zu untersuchen.

5 Patienten und Methodik

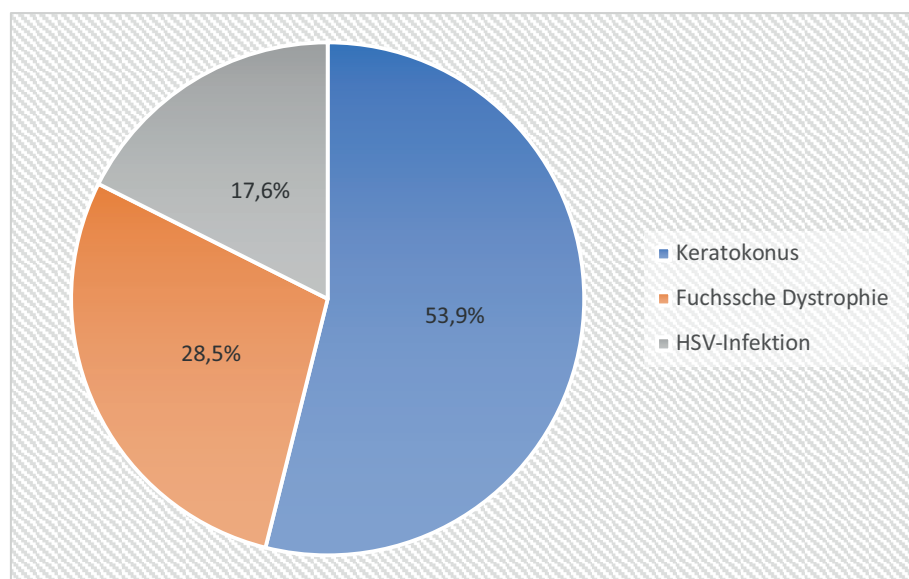
5.1 Patienten

5.1.1 Gesamtkollektiv

Die vorliegende retrospektive, nicht-interventionelle Studie wurde entsprechend der Deklaration von Helsinki und nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes (Nr. 113/20) durchgeführt.

In dieser Studie wurden Patienten mit den Indikationen Keratokonus, Fuchssche Dystrophie und HSV-Infektion eingeschlossen. Insgesamt fanden 590 Operationen bei 493 Patienten statt.

Die prozentuale Verteilung der indikationsbedingten Erkrankung war folgendermaßen: 318 Fälle (53,9%) gehörten der Keratokonusgruppe an, 168 Fälle (28,5%) hatten die Diagnose Fuchssche Dystrophie, HSV-Infektionen kamen in 104 Fällen (17,6%) vor. Der Zusammenhang des Patientenkollektivs ist in **Abbildung 12** dargestellt.



HSV: Herpes-simplex-Virus

Abbildung 12. Prozentuale Darstellung des Zusammenhangs des Patientenkollektivs.

Insgesamt wurden 356 Männer (60,3%) und 234 Frauen (39,7%) operiert. In 309 Fällen handelte es sich um das linke (52,4%) und in 281 Fällen (47,6%) um das rechte Auge. 450 Fälle waren phak (76,3%) und 140 pseudophak mit Hinterkammerlinse (23,7%).

Als Nahttechnik wurden entweder Einzelknüpfnähte, die doppelt fortlaufende Naht oder die Kombination aus Einzelknüpfnähten und fortlaufender Naht verwendet. In 481 Operationen wurde die doppelt fortlaufende Naht verwendet (81,5%), die Kombination aus EKN und fortlaufender Naht wurde 89 Mal durchgeführt (15,1%), in 20 Fällen wurden allein Einzelknüpfnähte zum Wundverschluss verwendet (3,4%).

In den Fällen, in welchen der Wundverschluss durch Einzelknüpfnähte sowohl allein als auch in Kombination mit einer fortlaufenden Naht erfolgt ist, wurde in der Datenbank dokumentiert, wie viele Einzelknüpfnähte in der Operation verwendet worden sind. Bei 44 Operationen wurde eine EKN verwendet (7,5%), in 28 Fällen 2 Nähte (4,7%) und 35 Mal erfolgte der Wundverschluss mit >3 Nähten (6,0%).

Bei der Spenderherkunft wurde in der Datenbank zwischen Transplantaten unterschieden, die aus der Hornhautbank der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS in Homburg/Saar stammten (442 der transplantierten Hornhäute (77,7%)) und zwischen 127 extern bezogenen Transplantaten (22,3%).

Bezüglich des Trepanationsverfahrens wurde zwischen folgenden verwendeten Lasern unterschieden: In 364 Fällen wurde die Trepanation mittels des Schwind Excimer Lasers durchgeführt (61,7%). 174 Mal wurde der Excimer MEL70 verwendet (29,5%). 24 Operationen wurden mit dem Barron-Trepan (4,1%), 21 mit dem Femtosekundenlaser (3,6%) und 7 mit dem Handtrepan durchgeführt (1,2%).

5.1.2 Diagnosegruppen

Die beschriebenen Daten bezüglich der drei Diagnosegruppen sind in **Tabelle 1** dargestellt.

		Keratokonius	Fuchssche Dystrophie	HSV- Infektion
Geschlecht	Männlich	226 (71,1%)	71 (42,3%)	59 (56,7%)
	Weiblich	92 (28,9%)	97 (57,7%)	45 (43,3%)
Auge	Links	170 (53,5%)	81 (48,2%)	58 (55,8%)
	Rechts	148 (46,5%)	87 (51,8%)	46 (44,2%)
Linsenstatus	Phak	310 (97,5%)	70 (41,7%)	70 (67,3%)
	Pseudophak	8 (2,5%)	98 (58,3%)	34 (32,7%)
Nahttechnik	EKN	0 (0,0%)	0 (0,0%)	20 (19,2%)
	DFN	275 (86,5%)	137 (81,5%)	69 (66,3%)
	EKN + DFN	43 (13,5%)	31 (18,5%)	15 (14,4%)
Transplantat- herkunft	Hoc loco	239 (76,4%)	127 (78,9%)	76 (80,0%)
	Extern	74 (23,6%)	34 (21,1%)	19 (20,0%)
Trepanation	E. MEL70	101 (31,8%)	52 (31,0%)	21 (20,2%)
	E. Schwind	200 (62,9%)	106 (63,1%)	58 (55,8%)
	Femtosekundenlaser	13 (4,1%)	8 (4,8%)	0 (0,0%)
	Barrontrepan	4 (1,3%)	2 (1,2%)	18 (17,3%)
	Handtrepan	0 (0,0%)	0 (0,0%)	7 (6,7%)

HSV: Herpes-simplex-Virus

EKN: Einzelknüpfnaht

DFN: Doppelt fortlaufende Naht

E.: Excimerlaser

Tabelle 1. Deskriptive Daten der Diagnosegruppen.

In dem angegebenen Zeitraum führten 14 Operateure eine Keratoplastik an der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS in Homburg/Saar durch. Die genaue Auflistung der durchgeführten Keratoplastiken der Operateure ist in **Tabelle 2** angegeben.

Operateur	Häufigkeit
Seitz	370 (62,7%)
Schirra	45 (7,6%)
Szentmáry	35 (6,0%)
Viestenz, Arne	32 (5,4%)
El-Husseiny	30 (5,0%)
Suffo	23 (3,9%)
Jonescu-Cuypers	14 (2,4%)
Hager	11 (1,9%)
Viestenz, Anja	10 (1,7%)
Milioti	7 (1,2%)
Brückner	5 (0,8%)
Walter	4 (0,7%)
Löw	3 (0,5%)
Osvald	1 (0,2%)

Tabelle 2. Darstellung der Operateure und der Häufigkeit der durchgeführten PKPs.

Die häufigsten Komplikationen und Begleiterkrankungen, welche postoperativ während der Beobachtungszeit auftraten, sind in **Tabelle 3** dargestellt. Insgesamt wurden in der Datenbank 61 Komplikationen erfasst. Zum Krankheitsbild Katarakt wurden alle Fälle, gerechnet, die im Verlauf bei den Patienten aufgetreten sind. Zu Synechien wurden sowohl vordere, als auch hintere Synechien gezählt. Die akut diffuse Transplantatreaktion (TPR) und die chronisch fokale TPR können als Abstoßungsreaktionen, die in 23 Fällen (5,6%) auftraten, zusammengefasst werden. Unter Katarakt wurden die Unterformen Cataracta nuclearis, Cataracta corticalis, Cataracta subcapsularis und Cataracta secundaria gezählt.

Komplikationen	Häufigkeit
Katarakt	391 (66,2%)
Hornhautvaskularisationen	94 (15,9%)
HEED	92 (15,6%)
Ulkus	35 (5,9%)
Synechien	35 (5,9%)
Akut diffuse TPR	24 (4,1%)
Chronisch fokale TPR	9 (1,5%)
Primäre	
Transplantatinsuffizienz	6 (1,0%)
Andere	147 (24,9%)

HEED: Hornhaut-Endothel-Epithel-Degeneration

TPR: Transplantatreaktion

Tabelle 3. Darstellung der häufigsten Komplikationen und Begleiterkrankungen während der Beobachtungszeit für das gesamte Patientenkollektiv.

5.2 Datenerhebung

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Studie. Die Akten aller Patienten, die zwischen Januar 2009 und Dezember 2016 eine Keratoplastik in der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS Homburg/Saar erhalten haben wurden herausgesucht und deren Untersuchungsbefunde in eine Datenbank (Microsoft Access) eingegeben. Diese wurde von Herrn Prof. Dr. Achim Langenbacher, Leiter der Experimentellen Ophthalmologie der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS Homburg/Saar, erstellt und stellte die Basis für die statistische Aufarbeitung mittels SPSS Statistics dar. Es handelt sich dabei um eine relationale Datenbank mit hierarchischer Struktur, welche Tabellen enthielt, die über Indizes verknüpft waren sowie Look-up-Tables für Auswahlfelder.

Die Dateneingabe erfolgte durch drei Doktoranden (Melanie Weber, Jerome Rebmann und Jessica Brand) der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des

Saarlandes UKS in Homburg/Saar über einen Zeitraum von 1,5 Jahren. Nach Abschluss der Eingabe arbeiteten sie wissenschaftlich drei unterschiedliche Themen aus.

Die klinischen Verläufe wurden nach Erhebung in die Datenbank eingegeben und enthielten zunächst die Patienteninformationen. Zu diesen gehörte der Name, Geburtsdatum, Geschlecht, laufende Nummer, Diagnose und der Linsenstatus. Daraufhin wurden Informationen zur Operation eingegeben, hierzu zählte die Angabe, ob das rechte oder das linke Auge operiert wurde, das Operationsdatum, der Name des Operateurs, die Art der Trepanation, die Information über Linsenoperationen, die Art der durchgeführten PKP, Spenderinformationen (Durchmesser des Transplantats und Empfängerdurchmesser, Komplikationen, Spendernummer, Herkunft, Alter, EZD, Post-mortem-Zeit, Mediumzeit), Blutungen während der OP sowie Angaben über die Nahttechnik. Außerdem wurden in dem oberen Feld die Messungen des IOL-Masters eingegeben. In einigen Fällen kam es zu einem Druckanstieg während der Operation. Dokumentiert und ebenfalls in diesem Feld in der Datenbank festgehalten wurde dies durch die Vis-à-tergo. Bei einer Angabe von 0 handelt es sich um keine, bei einer Vis-à-tergo von 1 bis 4 um eine Drucksteigerung. Während der Operation wurde von den Operateuren der Grad der Vis-à-tergo klassifiziert. Es erfolgte eine Einteilung in 4 Grade: Bei Grad 0 kam es zu keiner Pulsation, Grad 1 war eine leichte Pulsation, bei Grad 2 kam es zur Pulsation mit Kontakt der Iris zur Hornhaut, Grad 3 beschrieb ein Prolabieren von intraokularem Gewebe durch den Operationsspalt und Grad 4 war die expulsive Blutung [71].

In dem ersten darunterliegenden Bereich der Datenbank wurden zum einen klinische Daten eingegeben, diese enthielten die funktionelle Sehschärfe, verabreichte Medikamente, Befunde der Spaltlampenuntersuchungen, Angaben zu weiteren Operationen und Komplikationen. Zum anderen erfolgte in separaten Fenstern die Eingabe der Ergebnisse der geräteunterstützten Messungen.

5.3 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Auswertung eingeschlossen wurden Patienten, die im oben genannten Zeitraum eine primäre PKP oder eine primäre Triple Procedure an der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS in Homburg/Saar erhielten mit einer der folgenden klinischen Diagnosen:

- Keratokonus (n=318)
- Fuchssche Dystrophie (n=168)
- HSV-Infektionen (Ulkus und Narben) (n=104)

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen eine andere Art des Linsenaustausches erfolgt ist. Zu diesen zählten der Austausch der Vorderkammerlinse gegen eine Hinterkammerlinse, die intrakapsuläre Kataraktextraktion (ICCE) mit retroiridaler Verisyse, die sekundäre IOL-Implantation mit Implantation einer Hinterkammerlinse sowie der Austausch sonstiger Linsen.

5.4 Geräteunterstützte Messungen

5.4.1 Allgemeine geräteunterstützte Messungen

Nach der Eingabe der Patienten- und Operationsinformationen sowie der klinischen Daten erfolgte in den unteren Feldern die Erfassung gerätegestützter Ergebnisse verschiedener Untersuchungen. Zu diesen zählten zum einen die Ermittlung von Sphäre, Zylinder und Achse mit dem Autorefraktometer (NIDEK.CO., LTD; Gamagori, Japan; Beschaffungsjahr 2009). Eine weitere Untersuchung, die durchgeführt wurde, war die Topografiemessung der Cornea, welche mit dem Gerät TMS 5 untersucht wurde (Tomey Corporation; Nagoya, Japan; Beschaffungsjahr 2010). Eine andere Messung, die in der Datenbank dokumentiert wurde, war die Tomographiemessung der Hornhaut mit dem Gerät Pentacam (Optikgeräte GmbH; Wetzlar, Deutschland; Beschaffungsjahr 2010) sowie die Untersuchung mit dem Vorderabschnitts-OCT, Casia 1000/ Casia 2 (Tomey Corporation; Nagoya, Japan; Beschaffungsjahr 2017). Außerdem erfolgte die Messung der Biomechanik der Cornea, welche durch das Gerät ORA (Ocular Response Analyzer) (Reichert Technologies; New York, USA; Beschaffungsjahr 2010) sowie die Endothelzellmessung mit dem Non-Kontakt-Spiegelmikroskop, dem EM3000 Endothelzellcount (Tomey Corporation; Nagoya, Japan; Beschaffungsjahr 2010). Ein Auszug aus der Datenbank ist in den **Abbildungen 13 und 14** zur Verdeutlichung dargestellt.

The screenshot shows the Microsoft Access database interface for 'KPL Datenbank02112007'. The main window displays a form for patient data and examination results. The form is divided into several sections, with four specific areas highlighted by numbered blue boxes:

- 1**: Patient information section, including fields for 'Patientenname', 'Geburtsdatum', 'Down-Syndrom', and 'Geschlecht'.
- 2**: Operated eye section, including fields for 'Auge', 'OP-Datum', 'Diagnose', 'Laufende Nummer', 'Operator', 'Linsenstatus', 'OP-Art KPL', 'Linsen-OP', and 'Trepation'.
- 3**: Intervention section, including fields for 'Standard', 'Pentacam', 'Casia', 'TMS5', 'ORA', and 'Endothelial cell microscopy'.
- 4**: Examination results section, including fields for 'Standard', 'Pentacam', 'Casia', 'TMS5', 'ORA', and 'Endothelial cell microscopy'.

Abbildung 13. Darstellung der Access-Datenbank: Untergliederung in vier markierte Bereiche. Angaben zum Patienten (1), zum operierten Auge (2), zum Eingriff (3) und zu den Verlaufuntersuchungen (4). Bei den Untersuchungen (4) wurden die Ergebnisse der Standarduntersuchungen sowie die geräteunterstützten Messergebnisse der Untersuchungen Pentacam, Casia, TMS 5, ORA und Endothelzellmikroskopie eingegeben.

The screenshot shows a detailed view of the examination results section of the Access database. The form is divided into several sections, with four specific areas highlighted by numbered blue boxes:

- 1**: Patient information section, including fields for 'Patientenname', 'Geburtsdatum', 'Down-Syndrom', and 'Geschlecht'.
- 2**: Operated eye section, including fields for 'Auge', 'OP-Datum', 'Diagnose', 'Laufende Nummer', 'Operator', 'Linsenstatus', 'OP-Art KPL', 'Linsen-OP', and 'Trepation'.
- 3**: Intervention section, including fields for 'Standard', 'Pentacam', 'Casia', 'TMS5', 'ORA', and 'Endothelial cell microscopy'.
- 4**: Examination results section, including fields for 'Standard', 'Pentacam', 'Casia', 'TMS5', 'ORA', and 'Endothelial cell microscopy'.

Abbildung 14. Auszug aus der Access Datenbank: Standard-Untersuchungen.

5.4.2 Endothelzellmessung mit dem EM3000 Endothelzellcount

Bei der Messung der EZD mit dem Non-Kontakt-Spiegelmikroskop werden automatisch 15 Endothelbilder erstellt, die Scharfeinstellung und das Auslösen der Kamera laufen automatisch ab, trotzdem ist es möglich auf einen manuellen Modus umzustellen [16].

In der vorliegenden Studie wurde der automatische Modus verwendet. Es werden Weitwinkelaufnahmen erstellt, welche in ihrer Größe definiert sind. Die Maße der Weitwinkelaufnahmen des Gerätes EM3000 betragen 0,25 mm x 0,54 mm [9].

Durch die Entwicklung und das Zusammenwirken verschiedener Methoden kann eine automatisierte Schätzung der Parameter durchführen werden. Diese sind die Inferenz der Zellkanten, die Erkennung eines ausgewählten Bereichs (Region of Interest: ROI), eine Nachbearbeitungsmethode, die beide Bilder kombiniert (Kanten und ROI) und eine Verfeinerungsmethode, mit der falsche Kanten entfernt werden [72].

Die Ergebnisse der Endothelzellmessung, welche für diese Studie erfasst worden sind, sind folgende:

Number:	Anzahl der gezählten Zellen im Bildausschnitt
CD:	EZD in mm ²
AVG:	Durchschnittliche Zellgröße in µm
SD:	Standardabweichung der Zellgröße
CV:	Variationskoeffizient der Zellgröße
MAX:	Größte Zellfläche in µm
MIN:	Kleinste Zellfläche in µm
CCT:	Zentrale Hornhautdicke in µm („Central corneal thickness“)

In **Abbildung 15** ist das Spiegelmikroskop EM3000 zur Messung der Endothelzellen der Cornea dargestellt, **Abbildung 16** verdeutlicht die angezeigten Messergebnisse. In dem in **Abbildung 17** zu sehendem Feld aus der Datenbank wurden die Ergebnisse der Endothelzellmikroskopie eingegeben. Die Voraussetzung dafür war, dass mindestens 20 Zellen im Bildausschnitt angegeben waren.



Abbildung 15. Darstellung des Gerätes EM3000 Endothelzellcount, welches für die Endothelzellmessungen der Studie verwendet wurde.

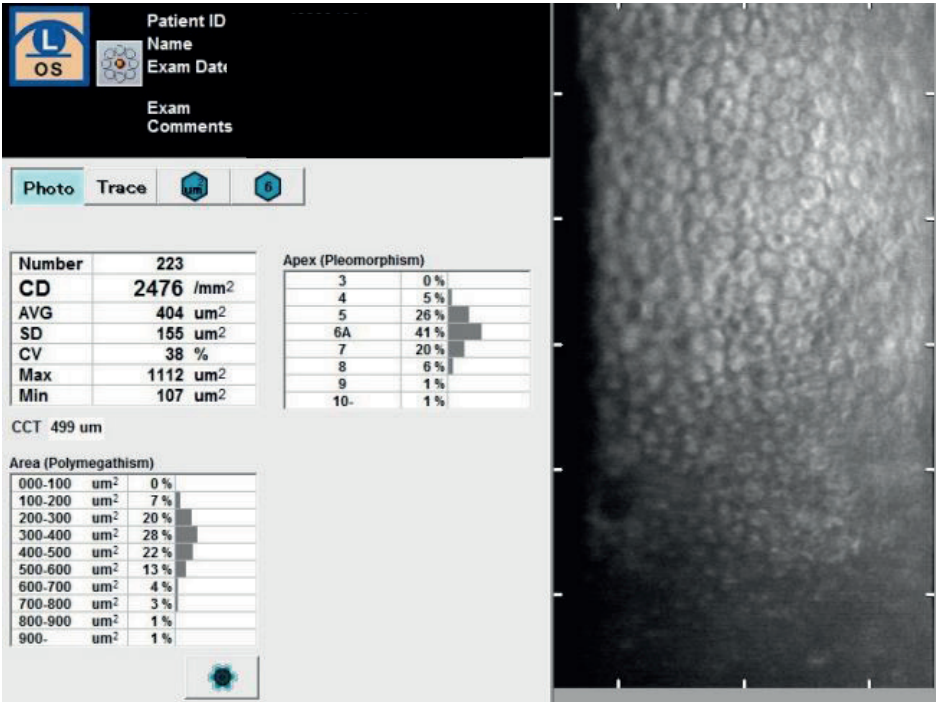


Abbildung 16. Messergebnisse des EM3000 Endothelzellcounts.

Untersuchungsdatum Stationär/Ambulant

Standard Pentacam Casia TMS5 ORA Endothelzell

EM-3000

Number	<input type="text" value="223"/>	SD	<input type="text" value="155"/>
CD in Zellen/mm ²	<input type="text" value="2476"/>	CV	<input type="text" value="38"/>
AVG	<input type="text" value="404"/>	MAX	<input type="text" value="1112"/>
CCT in μm	<input type="text" value="499"/>	MIN	<input type="text" value="107"/>

Abbildung 17. Auszug aus der Access Datenbank: Endothelzellmessung.

5.5 Definition der Zeitstadien

Um einen Bezug feststellen zu können, wurden die klinischen und geräteunterstützten Untersuchungen zum präoperativen Zeitpunkt und verschiedenen postoperativen Zeitstadien ausgewertet. Die Zeitstadien wurden wie folgt definiert:

1. Präoperativ
2. Postoperativ, 2-14 Monate (61-419 Tage) (=früh postoperativ)
3. Postoperativ, mindestens 6 Wochen nach der Komplettfadenentfernung

5.6 Datenverarbeitung und statistische Auswertung

Die Datenerhebung, statistische Auswertung, Erstellung von Grafiken und der Literaturnachweis erfolgten durch folgende Anwendungsprogramme:

Microsoft Access, 2017	Microsoft Corp., Redmont USA
IBM SPSS Statistics 25, 2017	SPSS Inc., Chicago, IL, USA
Mendeley, Version 1.19.4, 2008	Mendeley Ltd., Amsterdam, Niederlande
Microsoft Word, Version 16.9, 2016	Microsoft Corp., Redmont USA
Microsoft Excel, Version 16.9, 2016	Microsoft Corp., Redmont USA

Zunächst erfolgte die deskriptive Statistik für allgemeine prä-, intra- und postoperative Werte.

Als statistischer nichtparametrischer Test wurde der Mann-Whitney-U-Test gewählt. Bevor dieser angewendet wurde, wurde der Kruskal-Wallis-Test für die erfassten Einflussgrößen durchgeführt, um die Frage zu klären, ob weitere multiple nichtparametrische Tests für ≥ 3 Gruppen durchgeführt werden können.

Insgesamt wurde der Mann-Whitney-U-Test für folgende Gegenüberstellungen verwendet:

1. Vergleich der Diagnosegruppen bezüglich der Ergebnisse der geräteunterstützten Endothelzellmessung
2. Vergleich der Diagnosegruppen bezüglich folgender Effektgrößen zu den postoperativen Zeitstadien:
 - 2.1. Spender- und intraoperative Informationen
 - 2.2. Vis-à-tergo
 - 2.3. Simultaner Linsenaustausch

Für die Erstellung von Abbildungen wurden Boxplots für die Darstellung der EZD zu den definierten Zeitstadien gewählt. Ebenfalls wurden Boxplots verwendet, um darzustellen wie hoch die EZD nach der Komplettfadenentfernung bei einer Vis-à-tergo im Gegensatz zu Vis-à-tergo von 0 ist sowie bei einem zusätzlichen Linsenaustausch im Gegensatz zu einer reinen KPL.

Zusammenhänge zwischen den Spender- und den operativen Daten mit der postoperativen EZD wurde mit Hilfe der Korrelation nach Pearson mit dem Korrelationskoeffizienten r und dem Bestimmtheitsmaß r^2 bestimmt. Der Korrelationskoeffizient kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen. Das Vorzeichen gibt die Art des Zusammenhangs an. Wenn es positiv ist, gehen große Werte der unabhängigen Variablen mit großen Werten der abhängigen Variablen einher. Ist es negativ, verhält sich der Zusammenhang umgekehrt. Bei einem Wert von 0 besteht kein

linearer Zusammenhang der beiden Messreihen. Zur Interpretation der Korrelation gibt es Richtwerte. Bei Werten, die betragsmäßig unter -0,3 oder über 0,3 liegen, spricht man von einem schwachen negativen oder positiven, bei Werten unter -0,8 oder über 0,8 von einem starken negativen, bzw. positiven Zusammenhang [73].

Für die entsprechende graphische Darstellung wurden Streudiagramme für die postoperativen Zeitpunkte verwendet.

Des Weiteren wurde die Art des Einflusses der Parameter auf die postoperative EZD mittels multipler linearer Regressionsanalyse untersucht. Diese ermittelte den Regressionskoeffizienten β und die dazugehörigen Konfidenzintervalle. Als abhängige Variable (Zielgröße) ist die EZD des Patienten in Zellen/mm² definiert, die unabhängigen Kovariablen stellen das Alter des Spenders in Jahren, das Alter des Empfängers zum Zeitpunkt der PKP in Jahren und die EZD des Spenders in Zellen/mm² dar. Ebenfalls wurde die lineare Regression für die Ermittlung des Einflusses der Faktoren Vis-à-tergo und zusätzlicher Linsenaustausch (Triple Procedure) gewählt.

Der Fehler erster Ordnung wurde für alle Analysen auf 5% festgelegt. Das Signifikanzniveau $p < 0,05$ beschreibt einen statistisch signifikanten Unterschied.

6 Ergebnisse

6.1 Ergebnisse der Kovariablen und Faktoren

6.1.1 Spender- und intraoperative Daten und deren Signifikanz

Spenderdaten:

Das durchschnittliche Spenderalter lag bei $66,2 \pm 15,9$ (9–93) Jahren, die EZD des Spenders bei 2417 ± 295 (1585–3499) Zellen/mm². Die Post-mortem-Zeit lag bei $15,6 \pm 14,2$ (0–226) Stunden, die Mediumzeit bei $8,4 \pm 4,6$ (1–31) Tagen.

Intraoperative Daten:

Das Alter der Empfänger betrug im Durchschnitt $53,3 \pm 19,1$ (10–91) Jahre. Der Spenderdurchmesser lag bei $8,0 \pm 0,4$ (5–13) mm, der Empfängerdurchmesser bei $7,9 \pm 0,4$ (5–12) mm.

Die Informationen zum Spender und zum operativen Eingriff wurden ebenfalls für die einzelnen Diagnosegruppen ausgewertet und sind in **Tabelle 4** aufgelistet. Ebenfalls sind die p-Werte für die Gruppenvergleiche angegeben und die signifikanten Werte markiert.

Spenderdaten		Keratokonus	Fuchssche Dystrophie	HSV- Infektion	p- Wert*	p- Wert**	p- Wert***	KW- Test
	Alter Spender	62,3±16,6 (9-93)	71,2±13,8 (21-91)	69,9±13,6 (26-93)	<0,001	<0,001	0,358	<0,001
	EZD Spender	2505±266 (1970-3499)	2353±262 (1987-3100)	2244±335 (2244-2930)	<0,001	<0,001	0,031	<0,001
	Post-mortem-Zeit	16,9±16,9 (0-226)	14,5±10,8 (1-84)	13,3±7,4 (0-32)	0,088	0,098	0,948	0,112
	Mediumzeit	8,2±7,3 (1-31)	8,6±8,2 (1-31)	8,5±7,7 (1-28)	0,921	0,683	0,636	0,891
Intraoperative Daten	Alter Empfänger	40,9±14,1 (10-75)	70,3±10,1 (40-91)	64±15,0 (19-90)	<0,001	<0,001	0,001	<0,001
	Durchmesser Spender	8,1±0,2 (5-9)	7,8±0,5 (5-9)	8,1±0,7 (7-13)	<0,001	0,016	0,003	<0,001
	Durchmesser Empfänger	8,0±0,2 (5-9)	7,7±0,5 (5-8)	7,9±0,6 (7-12)	<0,001	<0,001	0,054	<0,001

*Keratokonus ↔ Fuchssche Dystrophie

**Keratokonus ↔ HSV-Infektion

*** Fuchssche Dystrophie ↔ HSV-Infektion

HSV: Herpes-simplex-Virus

EZD: EZD

KW-Test: Kruskal-Wallis-Test

Tabelle 4. Darstellung der Spenderinformationen und der operativen Daten für die Diagnosegruppen, die p-Werte der Gruppenvergleiche und die p-Werte des Kruskal-Wallis-Tests.

Die Variablen wurden, nachdem der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt wurde, zuerst auf einen signifikanten Unterschied in den Diagnosegruppen getestet. Bei Keratokonuspunkten war das Alter des Spenders hochsignifikant niedriger als bei Patienten mit Fuchsscher Dystrophie und HSV-Infektion. Das Alter des Spenders unterschied sich im Vergleich der Diagnosegruppe Fuchssche Dystrophie und HSV-Infektion nicht signifikant. Die EZD des Spenders war bei der Gruppe Keratokonus signifikant höher als bei Patienten mit Fuchsscher Dystrophie und HSV-Infektion, in der Gruppe der Fuchsschen Dystrophie war sie signifikant höher als bei Patienten mit HSV-

Infektion. Für die Post-Mortem-Zeit sowie die Mediumzeit ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für die verschiedenen Diagnosegruppen.

Die Empfänger mit der Diagnose Keratokonus waren hochsignifikant jünger, als Patienten mit den Diagnosen Fuchssche Dystrophie und HSV-Infektion, die Gruppe der Fuchsschen Dystrophie war hochsignifikant älter, als die der HSV-Infektion.

Der Durchmesser der Spenderhornhaut für Keratokonuspatienten war signifikant größer als für Patienten mit Fuchsscher Dystrophie und HSV-Infektion. Der Spenderdurchmesser für Patienten mit Fuchsscher Dystrophie war signifikant kleiner als für solche mit HSV-Infektion. Der Empfängerdurchmesser der Gruppe Keratokonus war ebenfalls signifikant größer als der von Patienten mit Fuchsscher Dystrophie Patienten und HSV-Infektion. Bei dem Vergleich von Fuchsscher Dystrophie und HSV-Infektion ergab sich kein signifikanter Unterschied im Durchmesser der Empfängerhornhaut.

Die drei im Gruppenvergleich hochsignifikanten Variablen Alter des Spenders, EZD des Spenders und Alter des Empfängers wurden mittels Korrelation auf ihren Zusammenhang zur Entwicklung der postoperativen EZD untersucht. Die Regressionsanalyse untersuchte die Stärke des Einflusses.

6.1.2 Vis-à-tergo

Insgesamt kam es in 316 Fällen zu keinem intraoperativen Druckanstieg, die Vis-à-tergo betrug 0 (53,6%). Bei 274 Operationen konnte eine erhöhte Vis-à-tergo (1-4) festgestellt werden (46,4%). In der Diagnosegruppe Keratokonus kam es in 186 Fällen (58,5%), in der Gruppe der Fuchsschen Dystrophie in 55 Fällen (32,7%) und bei HSV-Infektionen in 33 Fällen (31,7%) zu einem Druckanstieg (Vis-à-tergo 1-4).

In **Tabelle 5** sind die genauen Grade der Vis-à-tergo für die drei Diagnosegruppen aufgelistet.

	Keratokonius	Fuchssche Dystrophie	HSV-Infektion
Vis-à-tergo: 0	132 (41,5%)	113 (67,3%)	71 (68,3%)
Vis-à-tergo: 1	112 (45,5%)	24 (20,7%)	14 (20,6%)
Vis-à-tergo: 2	56 (22,8%)	24 (20,7%)	14 (20,6%)
Vis-à-tergo: 3	16 (6,5%)	5 (4,3%)	5 (7,4%)
Vis-à-tergo: 4	2 (0,8%)	2 (1,7%)	0 (0,0%)

HSV: Herpes-simplex-Virus

Tabelle 5. Darstellung der Vis-à-tergo-Grade aufgeschlüsselt nach Diagnosegruppen.

6.1.3 Simultaner Linsenaustausch

Bei 553 Patienten erfolgte eine reine KPL ohne Linsenaustausch (93,7%), bei 37 Fällen wurde eine Triple Procedure durchgeführt (6,3%).

Die Verteilung der Triple-Prozeduren über die Diagnosegruppen ist in **Tabelle 6** dargestellt.

	Keratokonius	Fuchssche Endotheldystrophie	HSV-Infektion
Reine PKP	308 (96,9%)	152 (90,5%)	93 (89,4%)
Triple Procedure	10 (3,1%)	16 (9,5%)	11 (10,6%)

HSV: Herpes-simplex-Virus

PKP: Perforierende Keratoplastik

Tabelle 6. Darstellung der zusätzlichen Katarakt-Operation mit Hinterkammerlinsenimplantation (klassische "Triple Procedure") der Diagnosegruppen.

6.2 Ergebnisse der geräteunterstützten Endothelzellmessung

Die Ergebnisse der Endothelzellmikroskopie für alle eingeschlossenen Patienten sind in **Tabelle 7** dargestellt.

	Präoperativ	Früh postoperativ	Nach kompletter Fadenentfernung
CD	2152±471 (659-3432)	1964±394 (808-3023)	1706±431 (562-3342)
AVG	495±159 (291-1517)	532±133 (289-1238)	630±197 (299-1780)
CV	58±17 (29-100)	45±13 (19-100)	48±14 (25-96)
CCT	489±114 (301-880)	509±68 (144-813)	540±52 (403-749)

CD: Endothelzellen/mm²

AVG: Durchschnittliche Zellgröße in µm

CV: Variationskoeffizient der Zellgröße in %

CCT: Zentrale Hornhautdicke in µm („Central corneal thickness“)

Tabelle 7. Ergebnisse der Endothelzellmikroskopie für das gesamte Patientenkollektiv zu den definierten Zeitstadien.

Tabelle 8 stellt die Daten der EZD für die einzelnen Diagnosegruppen zu den drei Zeitstadien sowie die entsprechenden p-Werte im Gruppenvergleich dar. Signifikante Werte sind fett markiert.

	Keratokonius (n=318)	Fuchssche Dystrophie (n=168)	HSV- Infektion (n=104)	p-Wert*	p- Wert**	p- Wert***	KW- Test
<u>Präoperativ:</u>							
CD	2264±458 (854-3432)	1938±441 (659-2963)	2257±413 (950-2763)	<0,001	0,993	<0,001	<0,001
AVG	464±128 (291-1170)	554±191 (338-1517)	467±143 (362-1052)	<0,001	0,965	0,001	<0,001
CV	54±16 (29-96)	67±16 (33-100)	54±15 (31-97)	<0,001	0,909	0,001	<0,001
CCT	432±73 (306-647)	610±95 (452-880)	474±100 (301-664)	<0,001	0,077	<0,001	<0,001
<u>Früh postoperativ:</u>							
CD	2035±392 (963-3023)	1856±357 (808-2632)	1889±414 (901-2869)	<0,001	0,045	0,486	0,001
AVG	512±119 (289-1038)	558±136 (380-1238)	563±167 (349-1109)	0,002	0,047	0,665	0,003
CV	45±12 (29-86)	46±15 (27-96)	47±12 (27-76)	0,928	0,115	0,217	0,294
CCT	513±62 (162-771)	496±75 (144-616)	514±77 (366-813)	0,210	0,615	0,685	0,449
<u>Nach Komplettfadenentfernung:</u>							
CD	1792±400 (740-2712)	1550±411 (632-2744)	1734±525 (562-3342)	<0,001	0,479	0,024	<0,001
AVG	590±159 (369-1351)	693±210 (364-1582)	649±282 (299-1780)	<0,001	0,492	0,026	<0,001
CV	45±12 (25-91)	53±16 (27-96)	47±12 (26-75)	<0,001	0,534	0,023	<0,001
CCT	536±49 (403-700)	549±59 (428-749)	533±39 (422-607)	0,053	0,982	0,124	0,115

*Keratokonius vs. Fuchssche Dystrophie

**Keratokonius vs. HSV-Infektion

*** Fuchssche Dystrophie vs. HSV-Infektion

CD: Endothelzellen/mm²

AVG: Durchschnittliche Zellgröße in μm

CV: Variationskoeffizient der Zellgröße in %

CCT: Zentrale Hornhautdicke in μm („Central corneal thickness“)

HSV: Herpes-simplex-Virus

KW-Test: Kruskal-Wallis-Test

Tabelle 8. Deskriptive Daten der Endothelzellmikroskopie und deren Unterschiede in den Diagnosegruppen präoperativ, früh postoperativ und nach Komplettfadenentfernung.

Die Tabellen veranschaulichen den Unterschied der Messwerte der Endothelzellmikroskopie in den Diagnosegruppen.

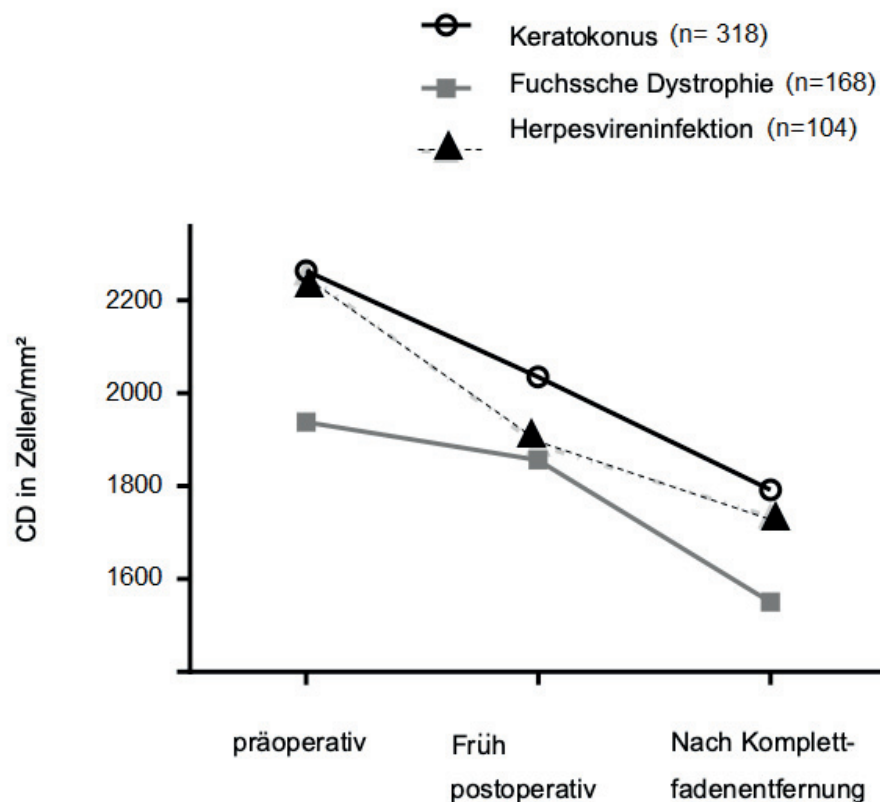
Die EZD (CD) der Gruppe Keratokonus war zu allen Zeitstadien hochsignifikant höher als die der Gruppe Fuchssche Dystrophie. Die durchschnittliche Zellgröße (AVG), der Variationskoeffizient der Zellgröße (CV) und die zentrale Hornhautdicke (CCT) waren präoperativ hochsignifikant kleiner ($p < 0,001$). Zum frühen postoperativen Zeitpunkt war der Wert AVG ($p = 0,002$) in der Gruppe Keratokonus signifikant kleiner als bei Patienten mit Fuchsscher Dystrophie, die übrigen Werte zeigten keinen signifikanten Unterschied. Nach der Komplettfadenentfernung waren die Messergebnisse AVG und CV bei Keratokonuspatienten hochsignifikant kleiner als bei Patienten mit Fuchsscher Dystrophie ($p < 0,001$), die Hornhautdicke (CCT) unterschied sich zu dem Zeitstadium zwischen diesen beiden Gruppen nicht signifikant.

Zwischen den Gruppen Keratokonus und HSV-Infektion wurde präoperativ und nach Komplettfadenentfernung bei keinem der Messergebnisse ein signifikanter Unterschied festgestellt. Früh postoperativ war die EZD (CD) bei Patienten mit Keratokonus signifikant höher, als bei denen mit einer HSV-Infektion ($p = 0,045$). Die durchschnittliche Zellgröße (AVG) war signifikant kleiner bei der Gruppe Keratokonus ($p = 0,047$).

Die EZD war präoperativ bei Patienten mit Fuchsscher Dystrophie signifikant geringer als bei Patienten mit HSV-Infektion ($p < 0,001$). Der Messwert AVG war signifikant geringer bei Patienten mit Fuchsscher Dystrophie ($p = 0,001$), die Messergebnisse CV ($p = 0,001$) und CCT ($p < 0,001$) waren bei Gruppe Fuchssche Dystrophie signifikant höher als bei HSV-Infektionen. Zum ersten postoperativen Messzeitpunkt war hingegen keiner der Werte signifikant unterschiedlich. Nach der letzten Fadenentfernung war die EZD

auch hier in der Gruppe Fuchssche Dystrophie signifikant niedriger ($p=0,024$). Die Werte AVG ($p=0,026$) und CV ($p=0,023$) waren bei Patienten mit Fuchsscher Dystrophie signifikant höher als bei solchen mit HSV-Infektion.

In **Abbildung 18** ist der Endothelzellverlust für alle drei Gruppen nach der durchgeführten Keratoplastik zu den beiden postoperativen Zeitstadien veranschaulicht.



CD: Endothelzellen/mm²

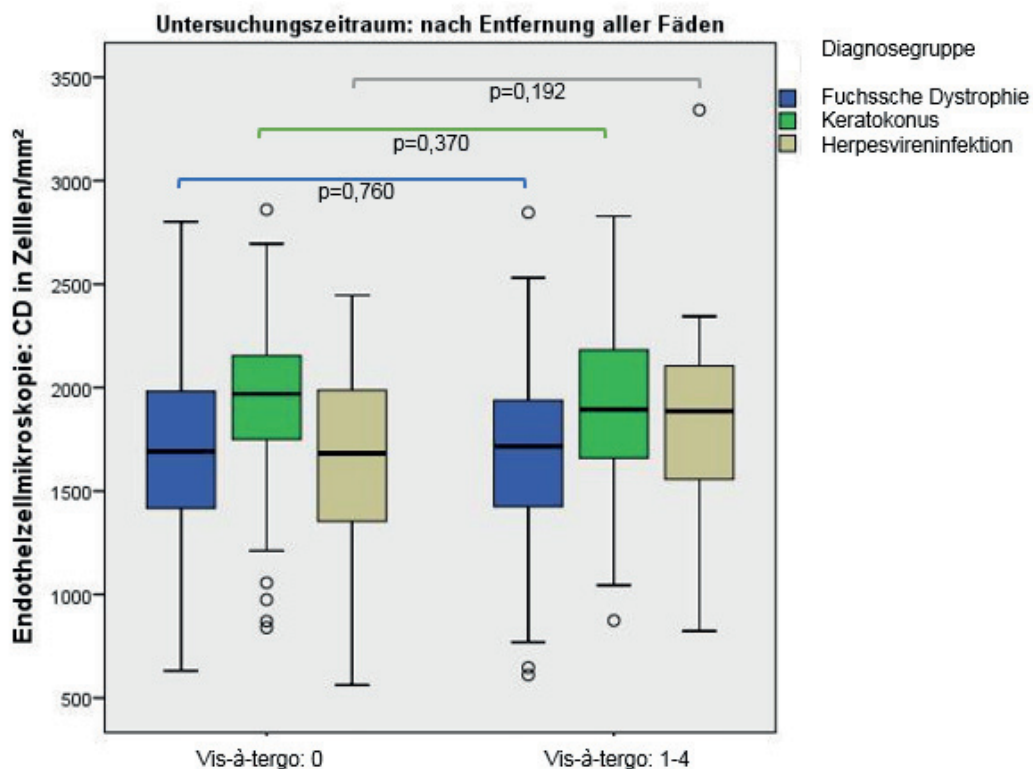
Abbildung 18. Darstellung des Endothelzellverlaufs nach perforierender Keratoplastik für die drei Diagnosegruppen präoperativ und zu den beiden postoperativen Zeitstadien.

6.3 Signifikanz der Einflussfaktoren auf die Endothelzellichte

6.3.1 Vis-à-tergo

Bei den drei untersuchten Diagnosegruppen zeigte sich in dem Mann-Whitney-U-Test zu den postoperativen Zeitstadien kein signifikanter Einfluss auf die postoperative EZD (CD in Zellen/mm²). Die p-Werte lagen alle $\geq 0,05$.

Zur Verdeutlichung ist dieser Einflussfaktor zum zweiten postoperativen Zeitstadium als Boxplot in **Abbildung 19** dargestellt.

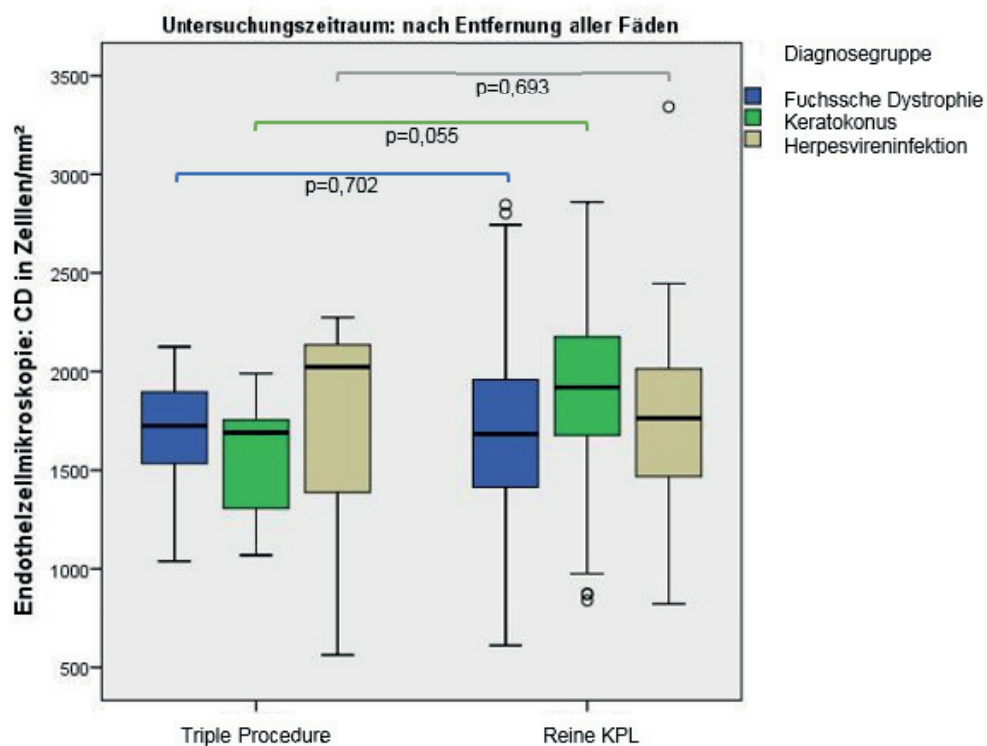


CD: Endothelzellen/mm²

Abbildung 19. Darstellung der Vis-à-tergo bezogen auf die EZD der drei Diagnosegruppen nach Komplettfadenentfernung.

6.3.2 Simultaner Linsenaustausch

Ebenfalls wurde der Einfluss eines zusätzlichen Linsenaustauschs mit diesem Test für die drei Subgruppen zu den beiden postoperativen Zeitstadien untersucht. Auch hierbei ergab sich beim Vergleich, dass ein zusätzlicher Eingriff an der Linse in keiner der 3 Diagnosegruppen einen Einfluss auf die EZD nach Fadenentfernung hat. Auch dies ist als Boxplot in **Abbildung 20** veranschaulicht.



CD: Endothelzellen/mm²

Abbildung 20. Darstellung des Linsenaustauschs bezogen auf die EZD der drei Diagnosegruppen nach Komplettfadenentfernung.

6.4 Korrelation der Spender- und intraoperativen Daten mit der Endothelzellichte

6.4.1 Ergebnisse der Korrelation für das Gesamtkollektiv

Die EZD des Empfängers wurde mit dem Spenderalter, dem Empfängeralter zum Zeitpunkt der Operation und der EZD des Spenders zu den postoperativen Zeitstadien korreliert.

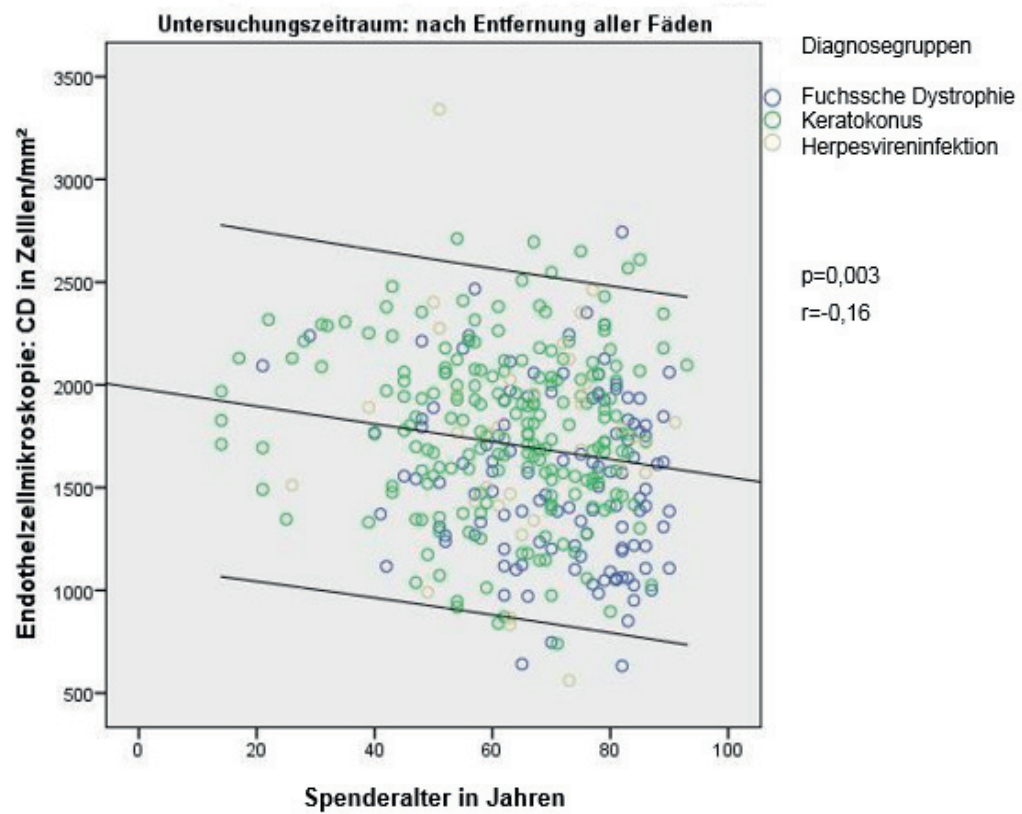
Die Signifikanz für das Zeitstadium früh postoperativ lag bei den folgenden Einflussfaktoren bei $p < 0,001$.

- Spenderalter in Jahren ($r = -0,25$)
- Empfängeralter in Jahren ($r = -0,31$)
- Spenderendothelzellichte in Zellen/mm² ($r = 0,37$)

Die Korrelationskoeffizienten und p-Werte nach der Komplettfadenentfernung sind folgend angegeben:

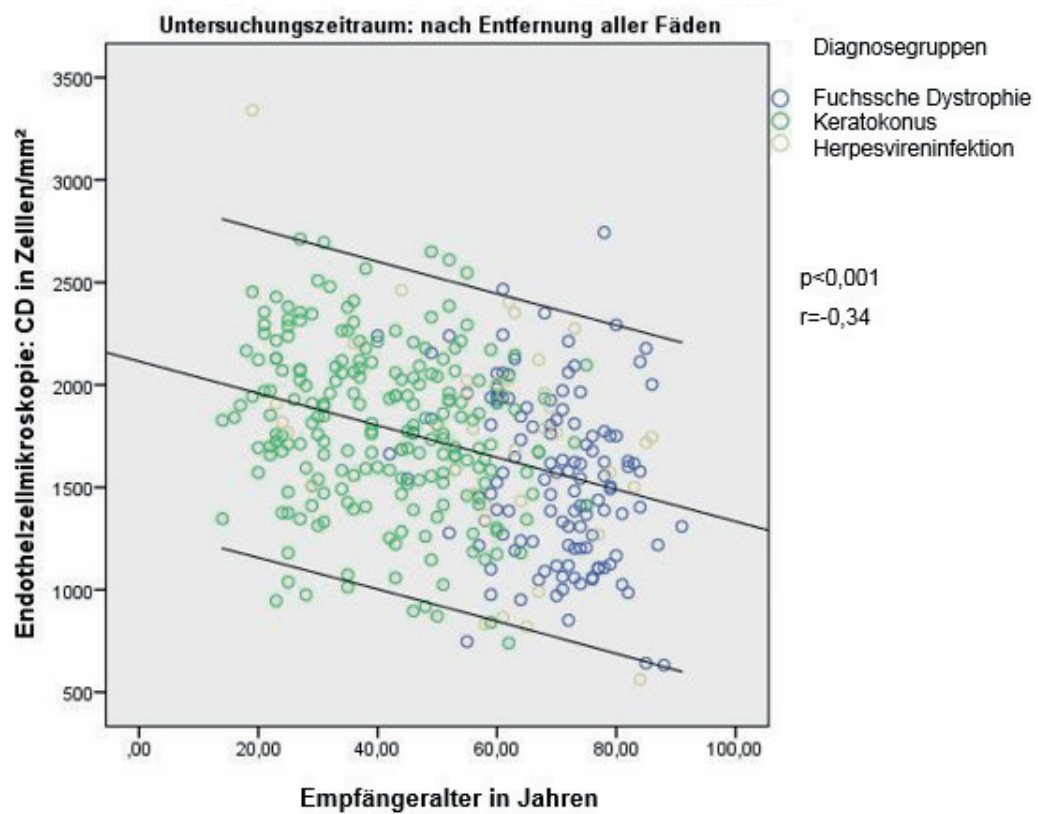
- Spenderalter in Jahren: $p = 0,003$ ($r = -0,16$)
- Empfängeralter in Jahren: $p < 0,001$ ($r = -0,34$)
- Spenderendothelzellichte in Zellen/mm²: $p < 0,001$ ($r = 0,32$)

Somit wurde festgestellt, dass sowohl zum ersten, als auch zum zweiten postoperativen Zeitstadium ein schwach negativer Zusammenhang zwischen der postoperativen EZD des Patienten und dem Alter des Spenders, dem Alter des Empfängers zum Zeitpunkt der PKP bestand. Je geringer also das Alter des Empfängers und des Spenders war, desto höher lag postoperativ die EZD des Patienten. Umgekehrt verhielt es sich mit der EZD des Spenders. Hierbei bestand ein schwach positiver Zusammenhang. In den **Abbildungen 21 bis 23** sind die Ergebnisse nach der Komplettfadenentfernung in Streudiagrammen dargestellt.



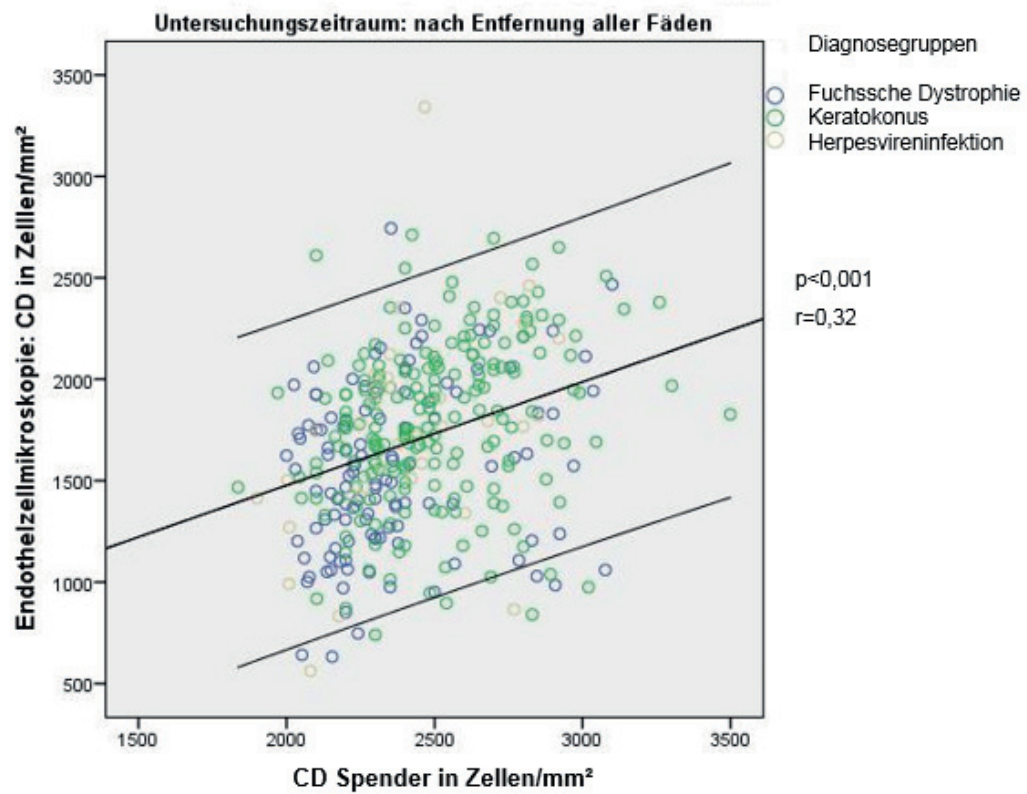
CD: Endothelzellen/mm²

Abbildung 21. Darstellung der Korrelation der postoperativen CD des Patienten mit dem Spenderalter für das gesamte Kollektiv nach Komplettfadenentfernung.



CD: Endothelzellen/mm²

Abbildung 22. Darstellung der Korrelation der postoperativen CD des Patienten mit dem Empfängeralter für das gesamte Kollektiv nach Komplettfadenentfernung.



CD: Endothelzellen/mm²

Abbildung 23. Darstellung der Korrelation der postoperativen CD des Patienten mit der Spenderendothelzelldichte für das gesamte Kollektiv nach Komplettfadenentfernung.

6.4.2 Ergebnisse der Korrelation der Diagnosegruppen

Für die drei Diagnosegruppen wurde die EZD des Patienten zu den postoperativen Zeitstadien mit dem Spenderalter, dem Empfängeralter zum Zeitpunkt der Operation und der EZD des Spenders korreliert.

Die Korrelationskoeffizienten (r) und p -Werte für die einzelnen Diagnosegruppen sind in **Tabelle 9** für die postoperativen Zeitstadien dargestellt. Die signifikanten p -Werte sowie die schwach negativen, bzw. positiven Korrelationskoeffizienten ($r < -0,3$ / $r > 0,3$) sind hervorgehoben.

EZD Patient	Keratokonius	Fuchssche Dystrophie	HSV-Infektion
<u>Früh postoperativ:</u>			
Alter Spender	-0,071 ($p=0,306$)	-0,173 ($p=0,014$)	-0,278 ($p=0,072$)
Alter Empfänger	-0,133 ($p=0,053$)	-0,185 ($p=0,007$)	-0,518 ($p<0,001$)
EZD Spender	0,067 ($p=0,344$)	0,102 ($p=0,150$)	0,548 ($p<0,001$)
<u>Nach Komplettfadenentfernung:</u>			
Alter Spender	-0,120 ($p=0,072$)	-0,217 ($p=0,001$)	-0,219 ($p=0,112$)
Alter Empfänger	-0,165 ($p=0,011$)	-0,163 ($p=0,009$)	-0,439 ($p=0,001$)
EZD Spender	0,260 ($p<0,001$)	0,295 ($p<0,001$)	0,409 ($p=0,003$)

HSV: Herpes-simplex-Virus

EZD: Endothelzellichte in Zellen/mm²

Tabelle 9. Korrelationskoeffizienten nach Pearson für die EZD des Patienten der Diagnosegruppen zu den postoperativen Zeitstadien. Die Korrelationskoeffizienten $r < -0,3$, bzw. $r > 0,3$ und die signifikanten p -Werte sind markiert.

Auch bei der Auswertung der Diagnosegruppen ergab sich, dass bei beiden postoperativen Zeitstadien ein schwach negativer Zusammenhang zwischen der postoperativen EZD des Patienten und dem Alter des Empfängers zum Zeitpunkt der Operation sowie dem Alter des Spenders bestand. Die EZD des Spenders zeigte einen positiven Zusammenhang. Je höher die Spenderdichte war, desto höher war die postoperative EZD des Patienten.

Bei der Diagnosegruppe Keratokonus konnte man nach der Komplettfadenentfernung eine schwach negative Korrelation von der EZD des Patienten mit dem Alter des Empfängers ($r=-0,165$, $p=0,011$) und eine schwach positive Korrelation mit der EZD des Spenders ($r=0,260$, $p<0,001$) feststellen.

Bei Patienten mit Fuchsscher Dystrophie zeigte sich früh postoperativ eine schwach negative Korrelation der EZD des Patienten mit dem Alter des Spenders ($r=-0,173$; $p=0,014$) und mit dem Alter des Empfängers ($r=-0,185$, $p=0,007$), nach der Komplettfadenentfernung korrelierte die EZD des Patienten schwach negativ mit dem Alter des Spenders ($r=-0,217$, $p=0,001$), schwach negativ mit dem Alter des Empfängers ($r=-0,163$, $p=0,009$) und schwach positiv mit der EZD des Spenders ($r=0,295$, $p<0,001$).

In der Gruppe HSV-Infektion korrelierte die EZD des Patienten früh postoperativ schwach negativ mit dem Alter des Empfängers ($r=-0,518$, $p<0,001$) und schwach positiv mit der EZD des Spenders ($r=0,548$, $p<0,001$). Nach der Komplettfadenentfernung fand sich eine schwach negative Korrelation der EZD des Patienten mit dem Empfängeralter ($r=-0,439$, $p=0,001$) sowie eine schwach positive Korrelation mit der Spenderendothelzellldichte ($r=0,409$, $p=0,003$).

6.5 Multiple lineare Regression der Effektgrößen

6.5.1 Ergebnisse der Spender- und intraoperativen Daten im Gesamtkollektiv

In **Tabelle 10** sind die Ergebnisse der Regressionsanalyse für alle Patienten dargestellt. Als abhängige Variable ist die EZD des Patienten in Zellen/mm² definiert, die unabhängigen Variablen stellen das Alter des Spenders in Jahren, das Alter des Empfängers zum Zeitpunkt der Operation in Jahren und die EZD des Spenders in Zellen/mm² dar.

	β-Koeffizient (95% KI)	p-Wert
<u>Früh postoperativ:</u>		
Alter Spender	-3,8 (-12,4-4,9)	0,392
Alter Empfänger	-13,2 (-21,2-5,3)	0,001
EZD Spender	0,2 (-0,2-0,7)	0,309
<u>Nach Komplettfadenentfernung:</u>		
Alter Spender	-2,4 (-4,8-0,0)	0,050
Alter Empfänger	-4,6 (-6,8-(-2,4))	<0,001
EZD Spender	0,4 (0,2-0,5)	<0,001

KI: Konfidenzintervall

EZD: Endothelzelldichte

β-Koeffizient: Regressionskoeffizient

Tabelle 10. Ergebnisse der linearen Regression für das gesamte Kollektiv zu den postoperativen Zeitstadien.

In der multiplen linearen Regressionsanalyse wurde festgestellt, dass das Spenderalter als unabhängige Variable nicht signifikant auf die EZD des Patienten als abhängige Variable wirkte.

Die Regression ergab, dass das Alter des Empfängers zu beiden postoperativen Zeitpunkten negativ auf die EZD des Patienten einwirkte (früh postoperativ: $\beta=-13,2$, $p=0,001$; nach Komplettfadenentfernung: $\beta=-4,6$, $p<0,001$).

Die EZD des Spenders zeigte früh postoperativ keine Wirkung auf die EZD des Patienten, nach der Komplettfadenentfernung ergab sich eine geringe positive Wirkung ($\beta=0,4$, $p<0,001$).

6.5.2 Ergebnisse der Spender- und intraoperativen Daten der Diagnosegruppen

Anschließend wurde die multiple lineare Regression für die drei Diagnosegruppen ermittelt. In **Tabelle 11** sind die β -Koeffizienten mit dem jeweiligen 95% Konfidenzintervall sowie die p-Werte der postoperativen Zeitstadien dargestellt. Signifikante Werte sind markiert.

	<u>Keratokonus</u>		<u>Fuchssche Dystrophie</u>		<u>HSV-Infektion</u>	
	β-Koeffizient	p-Wert	β-Koeffizient	p-Wert	β-Koeffizient	p-Wert
	(95% KI)		(95% KI)		(95% KI)	
<u>Früh postoperativ:</u>						
Alter Spender	-3,0 (-22,0-16,0)	0,753	-3,5 (-7,0-0,0)	0,053	-2,3 (-9,5-5,0)	0,543
Alter Empfänger	-21,6 (-45,1-1,9)	0,071	-3,5 (-6,7-(-0,3))	0,033	-6,3 (-14,4-1,7)	0,122
EZD Spender	0,1 (-0,9-1,0)	0,893	0,1 (-0,7-0,3)	0,230	0,7 (0,3-1,1)	0,001
<u>Nach Komplettfadenentfernung:</u>						
Alter Spender	-0,7(-4,0-2,6)	0,667	-4,0 (-7,8-(-0,3))	0,036	-5,4 (-14,4-3,7)	0,244
Alter Empfänger	-2,4 (-6,4-1,7)	0,248	-3,1 (-6,5-2,8)	0,072	-6,5 (-15,2-2,3)	0,149
EZD Spender	0,3 (0,1-0,5)	0,002	0,4 (0,2-0,6)	<0,001	0,5 (0,0-0,9)	0,047

HSV: Herpes-simplex-Virus

KI: Konfidenzintervall

EZD: Endothelzelldichte

β -Koeffizient: Regressionskoeffizient

Tabelle 11. Ergebnisse der linearen Regression für die Diagnosegruppen früh postoperativ und nach Komplettfadenentfernung.

Die Regressionsanalyse ergab, dass die EZD des Spenders einen positiven Einfluss auf die EZD der Patienten mit Keratokonus nach Komplettfadenentfernung hatte ($p=0,002$). In der Diagnosegruppe Fuchssche Dystrophie wurde die EZD des Patienten früh postoperativ negativ durch das Empfängeralter zum OP-Zeitpunkt ($\beta=-3,5$, $p=0,033$), nach Komplettfadenentfernung negativ durch das Alter des Spenders ($\beta=-4,0$, $p=0,036$) und positiv durch die EZD des Spenders ($\beta=0,4$, $p<0,001$) beeinflusst.

Bei Patienten mit einer HSV-Infektion wurde die EZD des Patienten zu beiden postoperativen Zeitstadien positiv durch die Spenderendothelzellichte beeinflusst (früh postoperativ: $\beta=0,7$, $p=0,001$; nach Komplettfadenentfernung: $\beta=0,5$, $p=0,047$).

6.5.3 Ergebnisse der der Vis-à-tergo und des simultanen Linsenaustausches aller Patienten

In **Tabelle 12** sind die Ergebnisse der Regressionsanalyse für alle Patienten dargestellt. Die abhängige Variable ist die EZD der Patienten in Zellen/mm², die unabhängigen Variablen stellen eine Vis-à-tergo von 0 und ein simultaner Linsenaustausch im Rahmen einer sogenannten Triple-Operation dar. Signifikante Werte sind markiert.

	β-Koeffizient	p-Wert
	(95% KI)	
<u>Früh postoperativ:</u>		
Vis-à-tergo: 0	321,0	0,016
	(58,9-583,1)	
Triple Procedure	0,463	0,999
	(-554,8-555,8)	
<u>Nach Komplettfadenentfernung:</u>		
Vis-à-tergo: 0	43,6	0,238
	(-28,8-116,0)	
Triple Procedure	-7,6	0,925
	(-164,5-149,4)	

KI: Konfidenzintervall

β -Koeffizient: Regressionskoeffizient

Tabelle 12. Ergebnisse der linearen Regression für das gesamte Kollektiv zu den postoperativen Zeitstadien.

Mithilfe der multiplen linearen Regression wurde festgestellt, dass sich eine Vis-à-tergo von 0 zum früh postoperativen Zeitstadium positiv auf die EZD des Patienten auswirkte (früh postoperativ: $\beta=321,0$, $p=0,016$). Nach der Komplettfadenentfernung war jedoch kein signifikanter Einfluss nachweisbar. Eine Triple Procedure hatte zu keinem der untersuchten Zeitstadien einen signifikanten Effekt auf die EZD des Patienten.

6.5.4 Ergebnisse der Vis-à-tergo und des simultanen Linsenaustausches der Diagnosegruppen

Für die einzelnen Diagnosegruppen wurde ebenfalls die multiple lineare Regression für die Einflussfaktoren angewendet. In **Tabelle 13** sind die β -Koeffizienten mit dem jeweiligen 95% Konfidenzintervall und den p-Werten für beide postoperative Zeitstadien aufgelistet. Signifikante Werte sind markiert.

	<u>Keratokoncus</u>		<u>Fuchssche Dystrophie</u>		<u>HSV-Infektion</u>	
	β-Koeffizient	p-	β-Koeffizient	p-	β-Koeffizient	p-
	(95% KI)	Wert	(95% KI)	Wert	(95% KI)	Wert
<u>Früh postoperativ:</u>						
Vis-à-tergo: 0	634,2	0,023	-3,8	0,945	67,3	0,533
	(88,6-1179,9)		(-110,6-103,1)		(-144,5-279,0)	
Triple Procedure	-120,0	0,866	182,4	0,078	-345,5	0,049
	(-1510,5-1270,6)		(-20,3-385,0)		(-689,6-(-1,3))	
<u>Nach Komplettfadenentfernung:</u>						
Vis-à-tergo: 0	62,1	0,231	53,7	0,336	-23,5	0,854
	(-39,5-163,6)		(-55,8-163,3)		(-274,2-227,2)	
Triple Procedure	-251,6	0,142	92,5	0,370	-146,7	0,494
	(-587,1-84,0)		(-109,5-294,5)		(-567,1-273,7)	

HSV: Herpes-simplex-Virus

KI: Konfidenzintervall

β -Koeffizient: Regressionskoeffizient

Tabelle 13. Ergebnisse der linearen Regression für die Diagnosegruppen früh postoperativ und nach Komplettfadenentfernung.

In dem verallgemeinerten linearen Modell der Regression für die verschiedenen Diagnosegruppen zeigte sich, dass eine Vis-à-tergo von 0 nur bei Keratokoncuspatienten einen positiven Einfluss auf die EZD des Patienten nur früh postoperativ hatte ($\beta=634,2$, $p=0,023$). Nach der Komplettfadenentfernung war dieser Einfluss nicht mehr signifikant nachweisbar. In der Gruppe der HSV-Infektion ergab die Regressionsanalyse, dass sich eine Triple Procedure negativ auf die EZD zum frühen postoperativen Zeitstadium auswirkte ($\beta=-345,5$, $p=0,045$). Auch dieser Einfluss war zum zweiten Zeitstadium nicht mehr signifikant.

7 Diskussion

Die Voraussetzung für eine gesunde, transparente und ausreichend hydrierte Cornea ist die Diffusion von Nährstoffen und Flüssigkeit über das Hornhautendothel [9]. Durch den Mechanismus der aktiven Ionenpumpe wird eine Ödembildung des Hornhautstromas verhindert [10]. Damit dieser Mechanismus einwandfrei funktioniert, ist eine ausreichende EZD erforderlich [3]. In mehreren Studien ist belegt worden, dass diese mit steigendem Lebensalter sinkt, da die Zellen nicht regenerationsfähig sind [12]. Es existiert ein Kompensationsmechanismus durch die bestehenden Zellen, welche die Funktion durch Polymegalismus und Polymorphismus ausgleichen. Ab einer gewissen Zelldichte (unter 700 Zellen/mm²) ist diese Kompensation nicht mehr möglich und es kommt zur Dekompensation der Cornea [28].

Die Untersuchung der EZD erfolgt durch die Endothelzellmikroskopie, die der Hauptbestandteil der gerätegestützten Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit ist. Hierbei wurde die Non-Kontakt-Methode verwendet, bei der die Positionierung des Messkopfes und das Auslösen der Messung automatisch erfolgt und kein direkter Kontakt zwischen Messkopf und Patientenhornhaut erforderlich ist [16].

Dass es nach einer PKP zu einem fortschreitenden Endothelzellverlust kommt, wurde bereits in anderen Studien beschrieben [62]. Einige Einflussfaktoren, wie das Spender- und Empfängeralter in Kombination mit der Spenderendothelzelldichte [66], die Todesursache des Spenders [67] der Einfluss verschiedener Operateure [69] und die Art des Trepanationsverfahrens [39] wurden bisher untersucht.

In der vorliegenden Arbeit galt das primäre Interesse der Untersuchung verschiedener Einflussfaktoren auf die EZD zu verschiedenen postoperativen Untersuchungszeitpunkten. Der Schwerpunkt wurde dabei auf Spender- und intraoperative Daten gelegt, insbesondere das Alter des Spenders, das Alter des Empfängers zum Zeitpunkt der Operation und die EZD des Spenders, welche einzeln betrachtet wurden.

Außerdem wurde untersucht, ob ein intraoperativer Druckanstieg (Vis-à-tergo) einen Einfluss auf die postoperative EZD des Patienten hat und ob ein zusätzlicher Linsenaustausch im Rahmen einer klassischen Triple Procedure Auswirkungen auf die postoperative EZD des Patienten zeigt.

Es soll untersucht werden, ob diese Einflussgrößen zu einem signifikant höheren Endothelzellverlust und somit zu einer schlechteren Prognose für die Transparenz und das Transplantatüberleben nach einer PKP führen.

7.1 Entwicklung der Endothelzelldichte nach perforierender Keratoplastik

Zahlreiche Studien belegten bereits, dass es gegenüber der Normalbevölkerung bei Patienten mit erfolgter PKP zu einer Veränderung des Hornhautendothels und zu einem vermehrten Absinken der EZD kam.

In einer Studie von Bourne wurde gezeigt, dass dieser Zellverlust in den ersten postoperativen 5 Jahren am höchsten ist und ca. 20% pro Jahr beträgt, anschließend wird der Endothelzellabfall geringer und es wird eine Plateauphase erreicht [57]. Ohne eine Operation beträgt der physiologische jährliche Endothelzellverlust $0,6\% \pm 0,5\%$, was Bourne et al. in einer 10-jährigen Beobachtungsstudie feststellten [14]. Dieser Abfall der EZD ist in den ersten beiden Lebensdekaden am höchsten. Geschätzt wird ein Endothelzellverlust im Kindesalter von 13% zwischen 5 und 7 Jahren sowie eine zusätzliche Abnahme von 12% bis zum 10. Lebensjahr [13].

In einer weiteren Studie von Bourne et al. wurde ein Endothelzellverlust bedingt durch die erfolgte PKP von durchschnittlich 23% beschrieben [58].

Böhringer et al. untersuchten in einer Studie 177 Patienten nach erfolgter PKP und ermittelten einen jährlichen zentralen Endothelzellverlust von 16,7% [74].

In einem Modell von Armitage et al. wurde der Zellverlust in eine schnelle und in eine langsame Komponente unterteilt. Der Endothelzellverlust war direkt nach der Keratoplastik besonders ausgeprägt und hielt anschließend noch viele Jahre an, wobei er langsamer verlief. Trotzdem kann dieser Verlust das langfristige Überleben der Transplantate gefährden [75].

Eine Studie von Matsuda et al. ergab ebenfalls, dass die Endotheldichte in den ersten zwei Jahren postoperativ rapide abnimmt (59,4%), danach ist der Zellverlust erheblich geringer (3,5% der präoperativen Zellzahl pro Jahr). Während des Beobachtungszeitraums zeigte sich, dass sich einzelne Zellen proportional zu ihrer Fläche vergrößern. Als sich die Hornhautdicke zwei Monate nach der Operation wieder

normalisierte, zeigte das Endothel eine signifikante Abnahme des Variationskoeffizienten der Zellfläche, was auf eine deutliche Störung des normalen hexagonalen Musters hinweist. Zwischen zwei Monaten und zwei Jahren postoperativ nahmen die Messergebnisse allmählich wieder die Normwerte an. Diese Ergebnisse legten nahe, dass die Beendigung des Endothelzellverlusts durch das zentrale Transplantat eng mit der Wiederherstellung des normalen hexagonalen Zellmusters verbunden sein könnte [57].

Olson et al. beschreibt in seinen Studien auch einen Stillstand des Absinkens der EZD bei einer Anzahl von etwa 1000 Zellen/mm² [61].

Eine Fallstudie von Sundmacher et al., die 1983 durchgeführt wurde, beobachtete 7 Fälle nach Keratoplasik, bei denen es zu Immunreaktionen kam, bis zu 44 Monate postoperativ. Insgesamt ergab sich ein Zellverlust von 25%-81%. Gezeigt wurde, dass es einen Zusammenhang zum entstehenden Transplantatödem gab. Ohne Ödem oder bei nur geringem Ödem zu Therapiebeginn betrug der Zellverlust zwischen 25% und 31%. Bei länger bestehendem Ödem gingen zwischen 64% und 81% der Endothelzellen nach Immunreaktion zugrunde [60].

Bertelmann et al. stellten in ihrer Studie einen durchschnittlichen Endothelzellverlust von 28,8% nach 6 Monaten, von 39,8% nach 12 Monaten und von 49,0% nach 24 Monaten fest [76].

In einer weiteren Studie wurde mittels der Endothelspiegelmikroskopie der relative Endothelzellverlust bestimmt, indem die EZD von 39 Spenderhornhäuten vor der Operation und zu zwei postoperativen Zeitpunkten gemessen wurde. Es ergab sich ein Verlust von 18,3% nach drei Monaten und von 33,6% nach einem Jahr [77].

Der Endothelzellverlust wurde ebenfalls in einer Studie von Zacks et al. beschrieben. Hierbei wurde festgestellt, dass die Transplantate trotz der langsam und kontinuierlich abnehmenden EZD in 80% der untersuchten Fälle klar blieben und sie trotzdem eine günstige Prognose für eine langfristige klinische Stabilität haben [78].

Die Studie von Langenbacher et al. beschrieb, dass sich die Endothelzellen bei den Krankheitsbildern Keratokonus und Fuchssche Dystrophie vom 3-Monats-Befund zum 2-Jahres-Befund durchschnittlich von 2145±599 Zellen/mm² auf 1751±605 Zellen/mm² reduzierte [62].

Nachdem die PKP durchgeführt wurde, wurde die EZD in der vorliegenden Studie zu zwei postoperativen Zeitstadien gemessen, wobei sich die Ergebnisse der oben

genannten Studien bezüglich des Endothelzellverlustes bestätigten [57, 58, 59, 60, 61, 75, 76, 78].

Früh postoperativ reduzierte sich die EZD auf 1964 ± 394 Zellen/mm², nach der Komplettfadenentfernung lag sie bei 1706 ± 431 Zellen/mm². Somit ließ sich eine Abnahme um 453 ± 99 Zellen/mm² (18,7%) für das erste und um 711 ± 136 Zellen/mm² (29,4%) für das zweite postoperative Zeitstadium bestimmen. Der Unterschied zwischen

früh postoperativ und nach der Komplettfadenentfernung lag bei 258 ± 37 Zellen/mm² (13,14%).

Die Abnahme der Endothelzellen verhält sich ähnlich wie die Ergebnisse der Studie von Langenbacher et al., hierbei lag die EZD 3 Monate postoperativ bei 2145 ± 599 Zellen/mm², nach zwei Jahren sank sie auf 1751 ± 605 Zellen/mm². Der in der Studie von Langenbacher et al. gewählte Zeitpunkt „3 Monate nach KPL“ kann mit dem Zeitstadium „früh postoperativ“ in der vorliegenden Arbeit verglichen werden. Ebenso verhält es sich mit dem Zeitpunkt „2 Jahre nach KPL“ und dem in dieser Studie gewählten Zeitstadium „nach Komplettfadenentfernung“.

Der bestehende Unterschied von 136 ± 31 Zellen/mm² kann die Ursache in der Wahl der in den Studien unterschiedlichen Einschlusskriterien haben. In der Vergleichsstudie wurden Patienten mit Keratokonus und Fuchsscher Dystrophie eingeschlossen, in der vorliegenden Arbeit waren zusätzlich Patienten mit einer HSV-Infektion mitinbegriffen [62].

In einer Studie von Schumacher et al., die von Dezember 2000 bis Dezember 2006 an der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS Homburg/Saar durchgeführt wurde, wurde die unterschiedliche Entwicklung der EZD bei der Verwendung des Excimerlasers und bei mechanischer Trepanation untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten mit Keratokonus, Fuchsscher Dystrophie sowie sonstige Indikationen. Hierbei wurde ebenfalls die Spenderendothelzelldichte für das gesamte Patientenkollektiv präoperativ und die EZD des Patienten zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten mittels der Endothelzellmikroskopie gemessen. Präoperativ lag sie mit 2257 ± 237 Zellen/mm² etwas über der in unserer Studie ermittelten präoperativen EZD (2152 ± 471 Zellen/mm²). 6 Monate postoperativ, was vergleichbar mit unserem Zeitstadium „früh postoperativ“ ist, betrug sie 1781 ± 414 Zellen/mm², was 183 ± 20 Zellen/mm² unter der in der vorliegenden Arbeit ermittelten EZD lag. Nach 24 Monaten war die EZD in der Studie von Schumacher et al. mit 1217 ± 491 Zellen/mm² geringer [39].

7.2 Vergleich der Diagnosegruppen

In die Studie eingeschlossen wurden die Diagnosegruppen Keratokonus (53,9%), Fuchssche Dystrophie (28,5%) und HSV-Infektion (17,6%). Diese drei Diagnosen waren in Homburg die häufigsten Indikationen für eine PKP, die in der Datenbank für den Zeitraum unserer Studie (2009-2016) erfasst wurden. Eine Studie von Wang et al., die ebenfalls an der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS Homburg/Saar die führenden Diagnosen für eine Keratoplastik für den Zeitraum 2001-2010 untersuchte, zeigte hierzu eine andere Verteilung. Hierbei war die häufigste Diagnose ebenfalls der Keratokonus mit 23,3%, darauf folgte die Fuchssche Dystrophie mit 18,2%, an dritter Stelle stand die bullöse Keratopathie mit 14,6%, Hornhautnarben, zu denen unter anderem Narben aufgrund einer Herpesinfektion zählten, lagen mit 14,4% knapp dahinter. Als fünfte häufigste Indikation für eine Keratoplastik galt die Keratitis mit 13% [19]. Die Ursache der Diskrepanz in der Verteilung ist durch die unterschiedliche Gliederung der Diagnosen zu erklären. In unserer Studie zählten zu HSV-Infektionen zusätzlich Patienten, die aufgrund dieser ein Ulkus oder Narben entwickelt haben, während in der Arbeit von Wang et al. die HSV-Infektion nicht als einzelne Gruppe differenziert wurde, sondern stattdessen Narben und akute Keratitis unklarer Genese als Untergruppen aufgelistet wurden.

Die Indikationen unterscheiden sich außerdem nach der Geographie. In Shandong (China) führte Wang et al. ebenfalls eine Studie im Zeitraum von 2005 bis 2010 durch, wobei sich eine andere Verteilung ergab. Hierbei war die führende Indikation die infektiöse Keratitis, ausgelöst durch Pilzinfektionen, Bakterien oder Akanthamöben. Die Herpes-simplex-Keratitis, zu welcher sowohl die akute herpetische Keratitis, als auch Narben, die durch eine HSV-Infektion entstanden sind, zählten, stand mit 37,1% an zweiter Stelle. Erst danach folgte die Diagnose Keratokonus (11,2%) Diese Studie zeigte, dass die HSV-Infektion weltweit einen immer größer werdenden Stellenwert einnimmt [79].

Mit dem Endothelzellverlust nach PKP verschiedener Diagnosegruppen haben sich bereits einige Studien beschäftigt.

In einer Arbeit von Bertelmann et al., die 2006 an der Klinik für Ophthalmologie an der Charité in Berlin durchgeführt wurde, wurden ebenfalls verschiedene Diagnosen in Bezug auf die Entwicklung der postoperativen EZD nach Keratoplastik im Zeitraum von

1996 bis 2000 untersucht. Diese beinhalteten die bullöse Keratopathie, die Fuchssche Dystrophie, Keratokonus, stromale Narben, stromale Dystrophien und die Herpeskeratitis. Ebenfalls wurden Patienten mit therapeutischen Keratoplastiken und Re-Keratoplastiken miteingeschlossen. Das Ergebnis deckte sich mit den Erkenntnissen aus unserer Studie. Die Patienten mit Keratokonus hatten einen geringeren Verlust an Endothelzellen als Patienten mit Fuchsscher Dystrophie und Herpesvirenkeratitis [76]. Auch Reinhard et al. untersuchten 2002 den chronischen Endothelzellverlust des Transplantats nach perforierender Keratoplastik und bezogen drei Diagnosegruppen in ihre Studie mit ein: Keratokonus, Fuchssche Dystrophie und bullöse Keratopathie. Die Patienten mit Fuchsscher Dystrophie wurden erneut in zwei Gruppen eingeteilt, solche die eine zusätzliche Kataraktchirurgie erhalten haben und solche, bei denen eine reine Keratoplastik durchgeführt wurde. In der Gruppe der bullösen Keratopathie wurden alle Patienten nach erhaltener Kataraktoperation untersucht. Der jährliche relative Endothelzellverlust war hierbei bei Patienten mit Keratokonus am geringsten (14,0%), in der Gruppe der Fuchsschen Dystrophie lag er bei Patienten ohne Kataraktchirurgie bei 17,0% und bei denen mit zusätzlicher Kataraktoperation bei 20,8%. In der Gruppe der bullösen Keratopathie war dieser mit 29,4% am höchsten. Auch diese Ergebnisse decken sich insofern mit denen unserer Studie, dass der Verlust bei der Gruppe Keratokonus am geringsten ist [64].

Langenbacher et al. untersuchten in ihrer Arbeit in einer Regressionsanalyse den postoperativen Endothelzellverlust nach PKP abhängig von der Diagnose. Hierbei wurden drei Diagnosegruppen (Keratokonius, Fuchssche Dystrophie und bullöse Keratopathie) verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass die postoperative EZD bei Patienten mit Keratokonus signifikant höher als bei solchen mit Fuchsscher Dystrophie war. Die EZD der Gruppe Fuchssche Dystrophie war signifikant höher als die der Patienten mit bullöser Keratopathie [80].

In der vorliegenden Arbeit ergab sich ebenfalls, dass die EZD der Gruppe mit Keratokonus zu allen Zeitstadien hochsignifikant höher war als die der Gruppe mit Fuchssche Dystrophie ($p < 0,001$). Zwischen den Gruppen Keratokonus und HSV-Infektion ergab sich präoperativ und nach Komplettfadenentfernung bei keinem der Messergebnisse ein signifikanter Unterschied. Zum frühen Stadium nach der Operation war die EZD bei Patienten mit Keratokonus signifikant höher, als bei denen mit einer HSV-Infektion ($p = 0,045$). Die EZD war präoperativ bei Patienten mit Fuchsscher Dystrophie signifikant geringer als bei Patienten mit HSV-Infektion ($p < 0,001$). Früh postoperativ war die EZD der beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Nach der

letzten Fadenentfernung lag die EZD bei der Gruppe mit Fuchsscher Dystrophie erneut signifikant niedriger ($p=0,024$).

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der EZD zu den beiden postoperativen Zeitstadien wurden für die drei Gruppen separat bestimmt. Bei Patienten mit Keratokonus lag die EZD frühpostoperativ bei 2035 ± 392 Zellen/mm², nach der Komplettfadenentfernung sank sie auf 1792 ± 400 Zellen/mm². In der Gruppe der Fuchsschen Dystrophie sank die EZD zum ersten postoperativen Zeitstadium auf 1856 ± 357 Zellen/mm², nach Entfernung aller Fäden lag sie bei 1550 ± 411 Zellen/mm². Die Indikation HSV-Infektion wies früh postoperativ eine Zelldichte von 1889 ± 414 Zellen/mm² auf, nach der Komplettfadenentfernung sank diese auf 1734 ± 525 Zellen/mm² ab.

Betrachtete man die Differenz der EZD anhand der Mittelwerte und Standardabweichungen zwischen dem präoperativen Zeitstadium und früh nach der Operation, lag der EZ-Verlust der Gruppe Fuchssche Dystrophie unter dem der beiden anderen Gruppen. Langfristig gesehen kehrte sich das Bild um und die Differenz der Gruppen Keratokonus und Herpes-simplex-Infektion war nach der letzten Fadenentfernung geringer.

Eine klinische Studie der Augenklinik der Universität Erlangen-Nürnberg, welche von Langenbacher et al. im Jahr 2000 durchgeführt wurde, untersuchte das Regressionsverhalten des Hornhautendothels nach nichtmechanischer perforierender Keratoplastik. Hierbei wurde die EZD der Diagnosegruppen Keratokonus und Fuchsscher Dystrophie zu fünf postoperativen Zeitpunkten mittels Spiegelmikroskopie untersucht. Das Ergebnis der Studie war, dass der jährliche Endothelzellverlust bei ca. 9,5% lag und es keinen signifikanten Unterschied zwischen den eingeschlossenen Diagnosegruppen gab. Drei Monate postoperativ wurden in der Gruppe Keratokonus 2284 ± 711 Zellen/mm² und in der Gruppe Fuchssche Dystrophie 2045 ± 521 Zellen/mm² gemessen. Nach 24 Monaten lag die EZD bei Patienten mit Keratokonus bei 1988 ± 644 Zellen/mm², bei denen mit Fuchsscher Dystrophie bei 1633 ± 557 Zellen/mm². Die Differenz der Mittelwerte zu den postoperativen Zeitpunkten beider Diagnosegruppen ähnelt den Ergebnissen unserer Studie [62].

Ähnliche Ergebnisse wurden auch in der Arbeit von Schumacher et al. festgestellt. Hierbei wurden ebenfalls die Diagnosegruppen Keratokonus und Fuchssche Dystrophie bezüglich der EZD untersucht. In der Gruppe der Keratokonuspatienten lag die Spenderendothelzellendichte bei 2354 ± 230 Zellen/mm². 6 Monate postoperativ betrug die

EZD des Patienten 1903 ± 280 Zellen/mm² und nach 24 Monaten 1381 ± 524 Zellen/mm². In der Gruppe der Fuchsschen Dystrophie war die EZD des Transplantats wie in der vorliegenden Studie bereits präoperativ geringer (2197 ± 108 Zellen/mm²). 6 Monate nach der perforierenden Keratoplastik sank sie auf 1721 ± 338 Zellen/mm², 2 Jahre postoperativ lag sie bei 1046 ± 476 Zellen/mm². Die Gruppe der HSV-Infektion wurde in dieser Studie nicht separat verglichen, sondern in die Gruppe der sonstigen Indikationen mit eingeschlossen [39].

Dass der Endothelzellverlust der Gruppe Keratokonus sowohl in der vorliegenden Arbeit, als auch in anderen Studien nach erfolgter Keratoplastik geringer ausfällt als bei den übrigen eingeschlossenen Diagnosegruppen [64, 76], ist durch die Tatsache erklärbar, dass bei der Erkrankung nicht das Endothel selbst betroffen ist, sondern es zu einer Hornhautverdünnung und einer permanenten Dehnung kommt, was zum Einreißen der Descemet-Membran und daraufhin zur Quellung der gesamten Hornhaut führen kann [3]. Hingegen ist bei Patienten mit Fuchsscher Dystrophie die primäre Ursache eine Degeneration der Endothelzellen, welche mit einer Verdickung der Descemet-Membran verbunden ist [27]. Bei einer HSV-Infektion kann es ebenfalls je nach Schweregrad zu einer Beteiligung der Endothelzellschicht (Endotheliitis) kommen [31]. Damit ist bei Keratokonuspatienten die EZD auf der nach PKP verbliebenen Wirtshornhaut höher als bei Patienten mit Fuchsscher Dystrophie und HSV-Infektion. Aus diesem Grund kann es beim Keratokonus zu einer zentripetalen Endothelmigration entlang eines Dichtegradienten kommen [80].

7.3 Effektgrößen auf die Endothelzellichte nach perforierender Keratoplastik

7.3.1 Spender- und intraoperative Daten

Spenderalter

Die bisherigen Ergebnisse aus ähnlichen Studien sind bezüglich des Spenderalters als Einflussfaktor auf den postoperativen Endothelzellverlust nach einer PKP unterschiedlich.

Zum Teil werden protektive Effekte auf die postoperative EZD beschrieben, andere Studien können dies nicht bestätigen.

Lass et al. führten bereits mehrere Studien durch, um den Einfluss des Spenderalters nach PKP zu untersuchen. In einer Studie mit 567 Teilnehmern wurde die EZD 5 Jahre postoperativ untersucht und es zeigte sich hierbei, dass ein geringeres Spenderalter mit einer höheren EZD in den ersten 5 Jahren zusammenhängt [81]. Eine weitere Studie führte er durch, um die Entwicklung über eine längere Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren postoperativ beurteilen zu können. Während ein höheres Spenderalter nach 5 Jahren nur zu einem geringfügig schlechteren Transplantaterfolg führte, sah man nach 10 Jahren einen signifikant inversen Zusammenhang zwischen dem Spenderalter und der postoperativen EZD [82].

2016 führten Wakefield et al. eine größere Studie mit 9415 Patienten durch. Die Ergebnisse dieser entsprachen nicht den Beobachtungen von Lass et al., sie konnten hierbei keinen signifikanten Effekt des Spenderalters bis zu 90 Jahren auf das Endothelzellversagen 5 Jahre feststellen [83]. Zu beachten ist, dass bei jüngeren Spendern mit einer hohen EZD nach PKP mehr Zellen verloren gehen könnten als bei älteren Spendern, bei denen die EZD, bedingt durch ein höheres Alter, an sich schon geringer ist. Dies sollte bei der Interpretation berücksichtigt werden.

In einer Studie von Langenbacher et al., wurden 631 Augen von Patienten mit Keratokonus, Fuchsscher Dystrophie (reine KPL und Triple Procedure) sowie pseudophaker bullöser Keratopathie, untersucht. Die Spenderinformationen, die bei dieser Studie betrachtet wurden, waren das Spenderalter und die Post-mortem-Zeit. Die Studie veranschaulichte ebenfalls, dass das Alter des Spenders für keine der Diagnosegruppen einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung der EZD nach perforierender Keratoplastik hat ($p=0,20$; $p=0,12$; $p=0,16$) [84].

Auch die Erkenntnisse einer Studie der Charité in Berlin zeigten ein ähnliches Ergebnis. Hierbei wurden im Zeitraum von 1996 bis 2000 293 Patienten, die sich einer Keratoplastik in der Augenklinik unterzogen haben, untersucht. Sie stellten fest, dass das Spenderalter sowie die EZD des Patienten zum Zeitpunkt der KPL keinen Einfluss auf die Entwicklung der postoperativen EZD haben [76].

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Culbertson et al., die 1982 hierzu eine Studie durchführten [77].

Die Untersuchungen von Reinhard et al., welche Patienten mit Keratokonus, Fuchsscher Dystrophie und bullöser Keratopathie nach erfolgter PKP einschloss,

konnte keinen Einfluss des Spenderalters auf den Endothelzellverlust zeigen. Hierzu wurden die Diagnosegruppen Keratokonus, Fuchssche Dystrophie und bullöse Keratopathie verglichen. Da die Keratokonuspatienten Transplantate von durchschnittlich jüngeren Spendern und die Gruppe der Fuchsschen Dystrophie von älteren Spendern erhalten haben und kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Endothelzellverlust festgestellt werden konnte, konnte der Einfluss des Spenderalters als begrenzt betrachtet werden [64]. Da die Einflussfaktoren jedoch nur im Zusammenhang zu den beiden Diagnosegruppen untersucht worden sind, kam es zu einem Bias und die Daten können für unsere Studie nicht verwertet werden.

Auch die Studie von Böhringer et al., welche 2004 durchgeführt wurde, konnte die zuvor in der Literatur beschriebenen Unterschiede in der Endothelzellentwicklung bezüglich des Spenderalters nicht bestätigen [85].

In der vorliegenden Arbeit lag das durchschnittliche Spenderalter bei $66,2 \pm 15,9$ Jahren. Bei Keratokonuspatienten war das Alter des Spenders hochsignifikant niedriger als bei Patienten mit Fuchsscher Dystrophie und Patienten mit HSV-Infektion ($p < 0,001$). Das Alter des Spenders unterschied sich bei dem Vergleich der Diagnosegruppe Fuchssche Dystrophie und HSV-Infektion nicht signifikant.

In der Korrelationsanalyse ergab sich ein schwach negativer Zusammenhang zwischen dem Spenderalter und der EZD zu beiden postoperativen Zeitstadien. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson lag früh postoperativ bei $-0,25$ ($p < 0,001$) und nach der Komplettfadenentfernung bei $-0,16$ ($p = 0,003$). Betrachtete man die Korrelation der einzelnen Diagnosegruppen ließ sich hier nur in der Gruppe der Fuchsschen Dystrophie ein signifikanter Zusammenhang früh postoperativ erkennen ($r = -0,173$; $p = 0,014$).

In der Regressionsanalyse für alle Patienten ergab sich in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Einfluss des Spenderalters auf die postoperative EZD.

In einer Studie von Böhringer et al. wurde der β -Koeffizient für den Einfluss des Spenderalters als signifikant ermittelt ($\beta = -0,282$, $p = 0,036$). Das Alter des Spenders hatte hier einen negativen Effekt auf die Entwicklung der postoperativen EZD des Patienten. Diese wurde im Querschnitt untersucht. Das durchschnittliche Alter des Spenders lag mit $46,1 \pm 20,5$ Jahren unter dem in der vorliegenden Arbeit [74].

Bei Betrachtung der einzelnen Diagnosegruppen ergab sich in der Regressionsanalyse nur für die Gruppe der Fuchsschen Dystrophie ein negativer Einfluss des

Spenderalters auf postoperativen EZD des Patienten. Nach Komplettfadenentfernung wurde ein β -Koeffizient von $-4,0$ ($p=0,036$) ermittelt.

Somit sind auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht eindeutig, da sich im Gruppenvergleich mittels des Mann-Whitney-U-Tests signifikante Werte in den Gruppenvergleichen zeigten und in der Korrelationsanalyse ein negativer Zusammenhang zur postoperativen EZD erkennbar war. In der Regressionsanalyse ergab sich jedoch kein Effekt des Spenderalters auf die postoperative EZD des Patienten.

Empfängeralter

In der oben genannten Studie von Reinhard et al. wurde neben dem Spenderalter auch das Empfängeralter betrachtet. Hierbei wurde die EZD-Entwicklung der jungen Patienten der Diagnosegruppe Keratokonus mit der der durchschnittlich älteren Patienten der Gruppe Fuchssche Dystrophie in einer Längsschnittstudie verglichen, wobei kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Endothelzellentwicklung festgestellt werden konnte [64].

Uphoff et al. bekamen in ihrer Studie über den Verlauf der EZD nach PKP das Ergebnis, dass die geringste EZD 2 Jahre postoperativ mit dem höchsten Empfängeralter korreliert. Es wurden im Zeitraum von 1991 bis 1996 an der Universitätsaugenklinik Hamburg 120 Patienten nach perforierender Keratoplastik für 2 Jahre nachuntersucht [86].

Das durchschnittliche Empfängeralter zum Zeitpunkt der PKP lag in der vorliegenden Arbeit bei $53,4 \pm 19,1$ Jahren, vergleichbar mit dem mittleren Alter von $51,3 \pm 23,5$ Jahren in der Studie von Kaiser et al. [87]. Im durchgeführten Mann-Whitney-U-Test ergab sich, dass die Empfänger mit der Diagnose Keratokonus hochsignifikant jünger als Patienten mit den Diagnosen Fuchssche Dystrophie und HSV-Infektion waren ($p < 0,001$). Die Gruppe der Fuchsschen Dystrophie war hochsignifikant älter als die der HSV-Infektion ($p < 0,001$).

In der Korrelationsanalyse wurde zum ersten postoperativen Zeitstadium ein Koeffizient von $-0,31$ ($p < 0,001$) für das Empfängeralter berechnet, nach der Komplettfadenentfernung lag dieser bei $-0,34$ ($p < 0,001$).

Bei Betrachtung der einzelnen Diagnosegruppen konnte bei Patienten mit der Indikation Keratokonus nur nach der Entfernung aller Fäden ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen dem Empfängeralter und der postoperativen EZD nachgewiesen werden ($r = -0,165$; $p = 0,011$). In der Gruppe der Fuchsschen Dystrophie

wurde zu beiden Zeitstadien ein negativer Zusammenhang zwischen dem Empfängeralter und der postoperativen EZD des Patienten gefunden (früh postoperativ: $r=-0,185$; $p=0,007$; nach Komplettfadenentfernung: $r=-0,163$; $p=0,009$). Auch in der Gruppe der HSV-Infektion korrelierte die EZD des Patienten früh postoperativ ($r=-0,518$; $p<0,001$) und nach Komplettfadenentfernung ($r=-0,439$; $p<0,001$) negativ mit dem Empfängeralter.

In der Regressionsanalyse wirkte sich das Alter des Empfängers zu beiden postoperativen Zeitpunkten negativ auf die EZD des Patienten aus (früh postoperativ: $\beta=-13,2$, $p=0,001$; nach Komplettfadenentfernung: $\beta=-4,6$, $p<0,001$). Somit kann das Empfängeralter als signifikanter Einflussfaktor angesehen werden.

In der Studie von Böhringer et al. wurde das Empfängeralter ebenfalls als Einflussgröße auf die EZD des Patienten mittels Regressionsanalyse untersucht, es ergab sich ein β -Koeffizient von $-0,214$, jedoch ohne Signifikanz ($p=0,109$) [74]. Für die einzelnen Diagnosegruppen war in der vorliegenden Studie, ebenso wie bei dem Einflussfaktor Spenderalter, nur in der Gruppe der Fuchsschen Dystrophie früh postoperativ ein signifikanter Einfluss des Empfängeralters auf die postoperative EZD des Patienten erkennbar ($\beta=-3,5$, $p=0,033$).

Sowohl durch die Korrelationsanalyse, in der festgestellt wurde, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Empfängeralter zum Zeitpunkt der PKP und der postoperativen EZD des Patienten gab, als auch durch die anschließende Regressionsanalyse, in der sich ein Einfluss des Alters des Empfängers auf die EZD des Patienten ergab, ist das Empfängeralter als signifikanter Einflussfaktor anzusehen.

Eine Erklärung für die Ergebnisse könnte sein, dass bei älteren Empfängern mit einer größeren Migration des Endothels vom Spender zum Wirt zu rechnen sein könnte. Die Hornhaut älterer Empfänger besitzt in den meisten Fällen eine geringeren EZD [12], zusätzlich sind die Endothelzellen selbst älter und nicht regenerationsfähig [3]. Außerdem könnten sie Stoffwechselstörungen durch exogene Einflüsse, wie z.B. UV-Strahlung aufweisen. Da die Hornhaut des Empfängers um das Transplantat bestehen bleibt, könnte es zu einer Endothelmigration entlang eines Dichtegradienten kommen [80].

Einige Studien haben das Empfängeralter als Einflussfaktor auf das Transplantatüberleben, was mit der EZD in Zusammenhang steht, betrachtet. Die

minimale EZD für eine klare Hornhaut wurde in einer Studie von Winter et al. mit ca. 400 Zellen/mm² beschrieben [63].

Hierzu berichten Patel et al., dass ein Transplantatversagen nicht zwangsläufig mit dem Empfängeralter im Zusammenhang steht [88].

Inoue et al. kamen zu dem Ergebnis, dass bei einem Empfängeralter >50 Jahren das Risiko für ein Versagen des Transplantats um den Faktor 2,38 steigt [89].

Ein gegenteiliges Ergebnis ermittelte die Studie von Williams et al., die sich 2006 ebenfalls in einer Regressionsanalyse mit den Einflussgrößen auf das Transplantatüberleben beschäftigte. Hier stellte das Alter des Empfängers keine signifikante Kovariable dar [90].

Spenderendothelzelldichte

Olsen et al. fanden bereits 1981 in einer Studie heraus, dass die relative EZD 4 Jahre nach Keratoplastik 50% bezogen auf die Spenderendothelzelldichte beträgt und somit ein Zusammenhang besteht [61].

In einer Studie von Winter et al. konnte bestätigt werden, dass sich eine hohe Zelldichte der Spenderhornhaut langfristig positiv auf die EZD im Transplantat auswirkt. Um im Langzeitverlauf den Grenzwert der EZD, welcher für die Funktionsfähigkeit der Hornhaut notwendig ist, nicht zu unterschreiten, sollte die Ausgangszelldichte des Spenders so hoch wie möglich sein [63].

In der Studie von Chung et al. der katholischen Universität in Korea wurde ebenfalls nachgewiesen, dass eine niedrige Spenderendothelzelldichte ein Risikofaktor für den steigenden Endothelzellverlust nach PKP darstellt. Bei dieser Studie wurden Patienten mit Keratokonus, bullöser Keratopathie und Fuchsscher Dystrophie 2 Jahre nach der PKP untersucht [70].

Auch Culbertson et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die postoperativen Zahlen der EZD mit denen der Spenderhornhäute korrelieren [77].

Andere Ergebnisse zeigten Wakefield et al., die in ihrer Arbeit den Einfluss des Spenderalters und der Spenderendothelzelldichte auf das Transplantatüberleben untersuchten. Die Studie ergab, dass eine Spenderendothelzelldichte über 2600 Zellen/mm² keinen signifikanten Effekt auf das Endothelversagen hat [83].

In der vorliegenden Arbeit lag die durchschnittliche Spenderendothelzellichte bei 2417 ± 294 Zellen/mm², welche der durchschnittlichen Ausgangsendothelzellichte der Studie von Winter et al. ähnelte. Diese betrug 2625 Zellen/mm² in der Gruppe der „frischen“ und 2428 Zellen/mm² in der Gruppe der „konservierten“ Spenderhornhäute [63].

In der Korrelationsanalyse war der Zusammenhang zwischen der Spenderendothelzellichte und der postoperativen EZD des Patienten für das gesamte Patientenkollektiv zu beiden postoperativen Zeitstadien hochsignifikant positiv ($p < 0,001$). Je höher die EZD des Spenders war, desto höher lag die postoperative EZD (früh postoperativ: $r = 0,37$; nach Komplettfadenentfernung: $r = 0,32$).

Gliederte man die Ergebnisse der Korrelationsanalyse nach den Diagnosegruppen auf, ergab sich für das erste postoperative Messzeitstadium nur für die Gruppe der HSV-Infektion eine schwach positive Korrelation zwischen der EZD des Patienten und der EZD des Spenders postoperativ ($r = 0,548$; $p < 0,001$). Nach der Komplettfadenentfernung wiesen alle drei Diagnosegruppen einen hochsignifikant positiven Zusammenhang auf. (Keratokonius: $r = 0,260$; $p < 0,001$; Fuchssche Dystrophie: $r = 0,295$; $p < 0,001$; HSV-Infektion: $r = 0,409$; $p = 0,003$).

Die Ursache, dass in den meisten Diagnosegruppen erst nach der Komplettfadenentfernung ein signifikanter Einfluss nachweisbar war, könnte darin liegen, dass die Endothelzellen insgesamt einen sehr langsamen Stoffwechsel haben und Zellinformationen daher nur langsam weitergegeben werden. Daher könnte es sein, dass man die Wirkungen, die eine PKP in der Zelldichte hervorruft, erst nach einigen Monaten beobachten kann. Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse bestätigen somit die Annahme aus den Studien von Olsen et al. [61], Winter et al. [63] und Chung et al. [70], dass ein Zusammenhang zwischen der Spenderendothelzellichte und der EZD des Patienten nach erfolgter PKP besteht.

Die Ergebnisse der Regressionsanalyse, in welcher die Spenderendothelzellichte die Einflussgröße und die postoperative EZD des Patienten die Zielgröße darstellte, entsprachen zum Zeitstadium nach der Komplettfadenentfernung denen von Olsen et al. [61], Winter et al. [63] und Chung et al. [70]. Die EZD des Spenders hatte einen positiven Einfluss auf die postoperative EZD des Patienten nach der letzten Fadenentfernung ($\beta = 0,4$, $p < 0,001$).

Bei Betrachtung der Diagnosegruppen zeigte sich ein positiver Einfluss der Spenderendothelzellichte auf die postoperative EZD der Patienten mit Keratokonius nach der Komplettfadenentfernung ($\beta = 0,3$; $p = 0,002$). Ein ähnliches Ergebnis wiesen die Patienten mit der Diagnose Fuchssche Dystrophie auf ($\beta = 0,4$, $p < 0,001$). Bei Patienten

mit einer HSV-Infektion beeinflusste die EZD des Spenders zu beiden Zeitstadien die postoperativen EZD positiv. Erkennbar ist, dass auch in der Regressionsanalyse bei den meisten Patienten erst nach der Komplettfadenentfernung ein signifikanter Einfluss der Spenderendothelzellichte sichtbar wurde. Auch dies spricht dafür, dass es sich um einen langsamen kommunikativen Prozess zwischen den Endothelzellen handelt, indem sie sich an die Situation nach erfolgter PKP "anpassen".

Einige Studien beschäftigten sich mit dem Einfluss der Spenderendothelzellichte auf das Transplantatüberleben generell.

Während in einer Studie von Rahman et al. keinerlei Spenderdaten als Einflussfaktoren festgemacht werden konnten ($p=0,36$) [91] und sich auch in der Studie von Sugar et al. kein Zusammenhang zwischen der EZD des Spenders und dem Transplantatüberleben ergab [92], zeigte die Arbeit von Kaiser et al. in einer Langzeitstudie einen signifikanten Zusammenhang zwischen der EZD des Spenders und dem Transplantatüberleben. Hier ergab sich in einer univariaten Analyse ein hochsignifikanter Zusammenhang ($p=0,004$). Die überlebenden Transplantate wiesen eine höhere Spenderendothelzellichte auf, als Transplantate, bei denen es zum Versagen kam [87].

7.3.2 Vis-à-tergo

Die Häufigkeit einer schweren Glaskörperblutung durch eine intraoperative Druckerhöhung wird in der Literatur mit 0,5% bei perforierenden Keratoplastiken (0,1% expulsiv, 0,4% präexpulsiv) angegeben [51].

Eine Studie von Zuche et al., die ebenfalls an der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS in Homburg/Saar durchgeführt wurde, ergab eine andere Verteilung, hierbei kam es in 20% der Fälle zu einer Vis-à-tergo bei Keratoplastiken, in 13% bei Kataraktoperationen und in 10% bei pars-plana-Vitrektomien [93]. Erklärbar war diese Verteilung durch den größeren operativen Zugang bei einer PKP (zwischen 6,0 und 8,0 mm) im Vergleich zu Kataraktoperationen und pars-plana-Vitrektomien [71]. Für die vorliegende Arbeit wäre es interessant gewesen, wenn Triple-Operationen in die Studie von Zuche et al. eingeschlossen worden wären, um Unterschied einer erhöhten Vis-à-tergo zwischen einer reinen KPL und einer Triple-Operation festzustellen.

Die vorliegende Arbeit zeigte höhere Werte, hier kam es in 46,4% der Fälle zu einer Vis-à-tergo (Vis-à-tergo 1-4). Zu erklären ist dies dadurch, dass bereits eine geringe Anlagerung der Iris an die Hornhau-trückfläche bei offenem Auge mit in diese Gruppe aufgenommen wurde. Differenziert nach den Diagnosegruppen kam es bei Patienten mit Keratokonus in 58,5% zu einer erhöhten Vis-à-tergo, bei Patienten mit Fuchsscher Dystrophie in 32,7% und mit HSV-Infektionen in 31,7% der Fälle.

In dem durchgeführten Mann-Whitney-U-Test konnte früh postoperativ und nach der Komplettfadenentfernung kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Vis-à-tergo und der EZD des Patienten festgestellt werden. Die p-Werte lagen für alle Diagnosegruppen, sowohl früh postoperativ, als auch nach der Komplettfadenentfernung, bei $\geq 0,05$.

Mithilfe des verallgemeinerten Modells der multiplen linearen Regression wurde festgestellt, dass sich eine Vis-à-tergo von 0 nur zum ersten postoperativen Zeitstadium positiv auf die EZD der Patienten auswirkt (früh postoperativ: $\beta=321,0$; $p=0,016$). Bei der Anwendung des Modells für die verschiedenen Diagnosegruppen zeigte sich, dass Vis-à-tergo von 0 in der Gruppe Keratokonus einen positiven Einfluss auf die EZD des Patienten zu dem gleichen Zeitstadium hat. Nach der Komplettfadenentfernung waren diese Effekte jedoch nicht mehr signifikant nachweisbar.

Bislang liegen zu dem Thema des Einflusses einer Vis-à-tergo auf die postoperative EZD nach PKP leider keine vergleichbaren Studien vor, sodass keine Referenzen diskutiert werden können. Aufgrund der Ergebnisse der Studie schlussfolgern wir dennoch, dass eine Vis-à-tergo Grad 1-4 keinen signifikanten Einfluss auf die postoperative EZD hat.

7.3.3 Simultaner Linsenaustausch

Einige Studien befassten sich bereits mit dem Thema, ob ein simultaner Linsenaustausch im Rahmen einer PKP, was als Triple Procedure (PKP, Kataraktextraktion und Implantation einer Intraokularlinse) bezeichnet wird [54], einen Einfluss auf die postoperative Endothelzellentwicklung, bzw. generelle Nachteile gegenüber einer reinen KPL hat.

In einer Studie von Böhringer et al. an der Augenklinik des Universitätsklinikums Freiburg, bzw. Düsseldorf, wurde eine Studie zu diesem Thema durchgeführt, in der 4

Untergruppen mit verschiedenen Ausgangssituationen bezüglich des jährlichen Endothelzellverlustes untersucht wurden. Bei der ersten Gruppe handelte es sich um pseudophake Patienten, die eine reine PKP erhalten haben. Hierbei betrug der Endothelzellverlust $24,2 \pm 12,5\%$. In der zweiten Gruppe wurden Patienten untersucht, die eine Triple Procedure erhalten haben (EZ-Verlust $21,1 \pm 16,0\%$). Außerdem wurden Fälle untersucht, bei denen die Kataraktoperation nach der KPL erfolgt ist (EZ-Verlust $21,5 \pm 17,9\%$) und solche, die phak waren (EZ-Verlust $12,9 \pm 8,4\%$). Die beobachteten Unterschiede waren statistisch nicht signifikant ($p=0,14$). Der Endothelzellverlust aller pseudophaken Patienten lag in der gleichen Größenordnung. Das Ergebnis der Studie war, dass keine Notwendigkeit besteht eine Triple Procedure auch bei nur mäßiger Kataraktausträgung einem zweizeitigen Vorgehen vorzuziehen, um das endotheliale Operationstrauma zu vermeiden, das bei einer Triple-Operation nicht gegeben sei.

So kann weiterhin die günstigste Strategie zur Visusrehabilitation individuell frei geplant werden [85]. Bedenken sollte man bei dieser Schlussfolgerung, dass es bei einer zweizeitigen Operation erst zu einem Endothelzellverlust durch die PKP und anschließend erneut zu einer Schädigung des Endothels aufgrund der sequentiellen Kataraktoperation kommen und der Endothelzellverlust insgesamt somit erhöht sein könnte.

Reinhard et al. kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass Linsenoperationen generell, sowohl vorausgegangene, als auch simultan mit der PKP durchgeführte, keinen gesteigerten Endothelzellverlust bedingen. Hierzu wurde der EZ-Verlust von verschiedenen Gruppen verglichen. Es gab keine signifikant unterschiedlichen Werte bezüglich der EZD zwischen Patienten mit Keratokonus ohne Kataraktoperationen (EZ-Verlust $14,0 \pm 19,0$) und Patienten mit Fuchsscher Dystrophie ohne (EZ-Verlust $17,0 \pm 19,1$) und mit Kataraktextraktionen (EZ-Verlust $20,8 \pm 18,2$). Die p-Werte lagen bei den Vergleichen $\geq 0,05$. Ein erhöhter Endothelzellverlust konnte jedoch in der Gruppe der bullösen Keratopathie mit nachfolgender Kataraktoperation gegenüber den beiden anderen Diagnosegruppen festgestellt werden. Der Endothelzellverlust war gegenüber der Gruppe Keratokonus signifikant höher ($p < 0,01$) [64].

In einer Studie, die bereits 1987 durchgeführt wurde, wurde ebenfalls die postoperative EZD nach durchgeführter Triple Procedure untersucht. Hierbei wurden 20 Patienten eingeschlossen die zwischen 1984 und 1986 eine Triple Procedure erhalten haben und bis zu 30 Monate nachbeobachtet wurden. Die mittlere EZD betrug postoperativ 1723 Zellen/mm² [54].

Dass der Endothelzellverlust nach der Triple Procedure nicht höher als bei einer reinen KPL ist, bewies eine Studie von Seitz et al., die keinen signifikanten Unterschied der Zellzahl und Hornhautdicke zwischen der reinen KPL und dem Dreifach-Verfahren feststellen konnten [94]. Wenn ein Linsenaustausch erforderlich ist, könnte daher eine Triple Procedure für das Endothel schonender als eine reine KPL mit anschließender Kataraktoperation im Intervall sein.

Eine Studie der Tokio Medical University bestätigte ebenfalls, dass das Triple-Verfahren als geeignete Technik anzusehen ist und aktiv eingesetzt werden kann. Zu dieser Schlussfolgerung kamen Suzuki et al. durch die Beurteilung der Transparenz des Transplantats, der Abstoßungsrate sowie der Messung der postoperativen EZD. Die mittlere EZD im Transplantat betrug vor der Operation etwa 2946 Zellen/mm², verringerte sich ein Jahr nach der Operation auf 1807 Zellen/mm² und lag fünf Jahre nach der Operation bei 1161 Zellen/mm². Die jährliche Rate des Endothelzellverlustes betrug im ersten Jahr nach der Operation ungefähr 25% und verringerte sich allmählich ab dem zweiten Jahr und erreichte nach dem dritten Jahr ein stabiles Niveau von 6% [95].

In der vorliegenden Studie erfolgte bei 553 Patienten (93,7%) eine reine PKP ohne Linsenaustausch, in nur 37 Fällen (6,3%) wurde eine Triple Procedure durchgeführt. Bei Patienten mit Keratokonus wurde in 10 Fällen (3,1%), mit Fuchsscher Dystrophie in 16 Fällen (9,5%) und mit HSV-Infektionen in 11 Fällen (10,6%) ein Triple-Verfahren verwendet.

Ebenso wie bei Böhringer et al. [85], Reinhard et al. [64], Seitz et al. [94] und Suzuki et al. [95] konnte in der vorliegenden Arbeit durch den Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Zusammenhang zwischen erfolgter Triple Procedure und der postoperativen EZD zu den beiden postoperativen Zeitstadien für keine der Diagnosegruppen festgestellt werden ($p \geq 0,05$). Die lineare Regressionsanalyse ergab nur für die Gruppe der HSV-Infektionen zum frühen postoperativen Zeitstadium eine negative Auswirkung einer Triple Procedure auf die EZD. Nach der Komplettfadenentfernung konnte dies nicht mehr nachgewiesen werden. Für die weiteren Gruppen sowie für das gesamte Kollektiv konnte kein signifikanter Einfluss festgestellt werden.

Generelle Vorteile einer Triple Procedure wurden in weiteren Arbeiten untersucht.

Eine Empfehlung für die Durchführung des dreifachen Eingriffs sprachen Pineros et al. aus, die die Patienten mit Fuchsscher Dystrophie bezüglich der Refraktion verglichen,

die ein dreifaches Verfahren erhalten haben und solche, die sequentiell operiert wurden [96].

Dass die Triple Procedure einen langfristigen Erfolg hat, bewies ebenfalls eine Studie von Erb et al., die 1996 an der Augenklinik der Universität Tübingen die Ergebnisse der dreifachen Operation untersuchten. Insbesondere Patienten mit Vorerkrankungen profitierten von der schnellen Rehabilitation [97].

7.4 Schlussfolgerungen

Zusammenfassend scheinen das Empfängeralter und die EZD des Spenders die wesentlichen Effektgrößen für die Entwicklung der EZD nach perforierender Keratoplastik zu sein, während das Spenderalter nicht durchgängig als Einflussfaktor nachgewiesen werden kann. Die Vis-à-tergo und eine simultane Linsenoperation im Sinne einer Triple Procedure haben sowohl früh postoperativ als auch nach der Komplettfadenentfernung keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die EZD des Patienten.

8 Literaturverzeichnis

- [1] Trepel M: Sinnesorgane: Auge. In: Trepel M: Neuroanatomie, Struktur und Funktion. Elsevier 2012; 5:315-318.
- [2] Schünke M, Schulte E, Schumacher U: Organe und ihre Leitungsbahnen. In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U: Prometheus Lernatlas der Anatomie. Thieme 2009; 2:144-153.
- [3] Szentmáry N, Seitz, B: Hornhaut. In: Lang GK: Augenheilkunde essentials. Thieme 2015; 1:144-175.
- [4] Hughes M: Anatomy of the anterior eye for ocularists. Int J Oral Maxillofac Surg 2013; 77:55–62.
- [5] Schultze M: Zur Anatomie und Physiologie der Retina. Arch für mikroskopische Anat 1866; 175–286.
- [6] Derek W, DelMonte TK: Anatomy and physiology of the cornea and related structures. J Cataract Refract Surg 2011; 37:588–598.
- [7] Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J: Human corneal anatomy redefined. A novel pre-Descemet 's layer (Dua 's layer). Ophthalmology 2013; 120:1778–1785.
- [8] Secker G, Daniels JT: Limbal epithelial stem cells of the cornea. African Scient 2015; 16:205-223.
- [9] Manojlović I: Entwicklung der Hornhaut-Endothelzellichte (ECD) in der frühen postoperativen Phase nach Kataraktchirurgie in Abhängigkeit von der Verwendung einer hydroxypropylmethylcellulose-haltigen viskoelastischen Substanz versus Balanced Salt Solution während der Intraokularlinsen-Implantation. 2014; Dissertationsschrift, Med. Fak. d. Phillips-Universität Marburg.
- [10] Maurice D: The location of the fluid pump in the cornea. J Physiol 1972; 221:43–54.
- [11] Mergler S, Pleyer U: Physiologie des humanen Hornhautendothels - neue Erkenntnisse durch elektrophysiologische Untersuchungen. Klin Monbl Augenheilkd 2011; 228:520–524.
- [12] Yee RW, Matsuda M, Schultz RO, Edelhauser HF: Changes in the normal corneal endothelial cellular pattern as a function of age. Curr Eye Res 1985; 4:671–678.

- [13] Nucci P, Brancato R, Mets MB, Shevell SK: Normal endothelial cell density range in childhood. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:247–248.
- [14] Nelson L, Hodge D, Bourne W: Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Am J Ophthalmol* 1997; 124:273–274.
- [15] Klyce SD, Beuermann RW: Structure and function of the cornea. In: Kaufmann HE, Mc Donald MB, Barron BA, Waltman SR: *Cornea*. Churchill Livingstone 1988; 1:22.
- [16] Collins JF, Augustin AJ: Diagnostische Verfahren bei Hornhauterkrankungen. In: Collins JF, Augustin AJ: *Augenheilkunde*. Springer, 1997:779–780.
- [17] Seitz B, Müller EE, Langenbucher A, Kus MM, Naumann GOH: Reproduzierbarkeit und Validität eines neuen automatisierten Verfahrens der spiegelmikroskopischen Hornhautendothelanalyse. *Ophthalmologe* 1997; 94:127–135.
- [18] Price M, Price FW: Monitoring and maintaining endothelial cell health - expert advice on diagnostic tests and their clinical relevance. *Ophthalmol Manag* 2012; 16:40–44.
- [19] Wang J, Hasenpus A, Schirra F, Bohle RM, Seitz B, Szentmáry N: Changing indications for penetrating keratoplasty in Homburg/Saar from 2001 to 2010 - histopathology of 1,200 corneal buttons. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251:797–802.
- [20] Pluzsik MT, Seitz B, Flockerzi FA, Langenbucher A, Tóth G, Bohle RM Szentmáry, N: Changing trends in penetrating keratoplasty indications between 2011 and 2018 - histopathology of 2123 corneal buttons in a single center in Germany. *Curr Eye Res* 2020; 13:1–6.
- [21] Grünauer-Kloevekorn C, Duncker GIW: Keratokonus: Epidemiologie, Risikofaktoren und Diagnostik. *Klin Monbl Augenheilkd* 2006; 223:493–502.
- [22] Langenbucher A, Gusek-Schneider GC, Kus MM, Huber D, Seitz B: Keratoconus screening with wave-front parameters based on topography height data. *Klin Monbl Augenheilkd* 1999; 214:217–223.
- [23] Seitz B, Cursiefen C, El-Husseiny M, Viestenz A, Langenbucher A, Szentmáry N: DALK und perforierende Laserkeratoplastik bei fortgeschrittenem Keratokonus. *Ophthalmologe* 2013; 110:839–848.
- [24] Lang SJ, Reinhard T: Crosslinking bei Keratokonus. *Klin Monbl Augenheilkd* 2016; 233:713–716.
- [25] Wollensak G, Spörl E, Seiler T: Behandlung von Keratokonus durch

- Kollagenvernetzung. *Ophthalmologe* 2003; 100:44–49.
- [26] Lisch W, Seitz B: Endotheliale Hornhautdystrophien (HD) - Diagnose und Therapie. *Klin Monbl Augenheilkd* 2012; 229:594–602.
- [27] Adamis AP, Filatov V, Tripathi BJ, Tripathi RC: Fuchs' endothelial dystrophy of the cornea. *Surv Ophthalmol* 1993; 38:149–168.
- [28] Bertelmann E, Kellner U: Augenheilkunde up2date - Hornhaut: endotheliale Dystrophien, endotheliale Degenerationen. *Klin Monbl Augenheilkd* 2015; 98:85–98.
- [29] Wilson SE, Bourne WM: Fuchs Dystrophy. *Cornea* 1988; 7:2–18.
- [30] Rowe AM, St. Leger AJ, Jeon S, Dhaliwal DK, Knickelbein JE, Hendricks RL: Herpes keratitis. *Prog Retin Eye Res* 2013; 32:88–101.
- [31] Seitz B, Heiligenhaus A: "Herpeskeratits": Unterschiedliche Ausprägungsformen erfordern unterschiedliche Therapieansätze. *Ophthalmologe* 2011; 108:385–395.
- [32] Seitz B, Heiligenhaus A: Das Chamäleon der Keratitis herpetischer Genese - Diagnose und Therapie. *Klin Monbl Augenheilkd* 2015; 232:745–753.
- [33] Fiorentzis M, Szentmáry N, Seitz B: Bilaterale vaskularisierte disziforme Hornhautnarbe herpetischer Genese bei einem Kind. *Ophthalmologe* 2014; 112:162–165.
- [34] Van Rooij J, Rijneveld WJ, Remeijer L, Völker-Dieben HJM, Eggink CA, Geerards AJM, Mulder PGH, Doornenbal P, Beekhuis WH, Rapuano CJ: Effect of oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpetic keratitis. *Evidence-Based Eye Care* 2004; 5:84–85.
- [35] Jansen AFG, Rijneveld WJ, Remeijer L, Völker-Dieben HJM, Eggink CA, Geerards AJM, Mulder PGH, Van Rooij J: Five-year follow-up on the effect of oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpetic keratitis. *Cornea* 2009; 28:843–845.
- [36] Seitz B, Blüthner K, Kruse FE, Reinhard T: Zu geringe Spendenbereitschaft. *Dtsch Arztebl* 2004; 101:1–3.
- [37] Daniel MC, Böhringer D, Lapp T, Maier PC, Reinhard T, Lang SJ: Die Keratoplastik in Deutschland: systematische Auswertung der Krankenhausqualitätsberichte der Jahre 2006 bis 2017. *Klin Monbl Augenheilkd* 2020; 1–5.
- [38] Seitz B, Daas L, Milioti G, Szentmáry N, Langenbacher A, Suffo S: Excimerlaser-assistierte perforierende Keratoplastik: Am 01.07.2019 feierte die

- perforierende Excimerlaserkeratoplastik ihren 30. Geburtstag. Videobeitrag. *Ophthalmologe* 2019; 116:1221–1230.
- [39] Schumacher M, Langenbucher A, Seitz B: Entwicklung der Endothelzellichte nach perforierender Keratoplastik bei Patienten mit Fuchs-Dystrophie oder Keratokonus - Vergleich von Excimer-Laser- und mechanischer Trepanation. *Klin Monbl Augenheilkd* 2017; 234:697–705.
- [40] Seitz B, Langenbucher A, Naumann GOH: Trephination in penetrating keratoplasty. In: Reinhard T, Larkin F: *Essentials in ophthalmology. Cornea and external eye disease*. Springer 2006; 1:123–152.
- [41] Seitz B, Lang GK, Langenbucher A, Kus MM: Excimer-Laser-193 nm-Trepanation bei der perforierenden Keratoplastik. *Klin Monbl Augenheilkd* 1993; 203:252–261.
- [42] Seitz B, Langenbucher A, Nguyen NX, Kus MM, Kuchle M, Naumann GOH: Ergebnisse der ersten 1.000 konsekutiven elektiven nichtmechanischen Keratoplastiken mit dem Excimerlaser. Eine prospektive Studie über mehr als 12 Jahre. *Ophthalmologe* 2004; 101:478–488.
- [43] Spierer O, Lazar M: Urrets-Zavalía syndrome (fixed and dilated pupil following penetrating keratoplasty for keratoconus) and its variants. *Surv Ophthalmol* 2014; 59:304–310.
- [44] Seitz B, El-Husseiny M, Langenbucher A, Szentmáry N: Prophylaxe und Management von Komplikationen bei perforierender Keratoplastik. *Ophthalmologe* 2013; 110:605–613.
- [45] Seitz B, Szentmáry N, Langenbucher A, Hager T, Viestenz A, Janunts E, El-Husseiny M: Perforierende Keratoplastik bei fortgeschrittenem Keratokonus - vom Hand-/Motortrepan hinauf zum Excimerlaser und zurück zum Femtosekundenlaser. *Klin Monbl Augenheilkd* 2016; 233:727–736.
- [46] Seitz B, Langenbucher A, Kus MM, Kuchle M, Naumann GO: Nonmechanical corneal trephination with the excimer laser improves outcome after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1999; 106:1156–1165.
- [47] Hoffmann F: Nahttechnik bei perforierender Keratoplastik. *Klin Monbl Augenheilkd*, 1976; 584–590.
- [48] Seitz B, Langenbucher A, Naumann GOH: Die perforierende Keratoplastik. Eine 100-jährige Erfolgsgeschichte. *Ophthalmologe* 2005; 102:1128–1139.
- [49] Kuchle M, Cursiefen C, Nguyen NX, Langenbucher A, Seitz B, Wenkel H, Martus P, Naumann GOH: Risk factors for corneal allograft rejection: Intermediate results of a prospective normal-risk keratoplasty study. *Graefe's*

- Arch Clin Exp Ophthalmol 2002; 240:580–584.
- [50] Gloor B, Kalman A: Chorioidaleffusion und expulsive Blutung bei bulbuseröffnenden Eingriffen - Lehren von 26 Patienten. Klin Monbl Augenheilkd 1993; 202:224–237.
- [51] Groh MJM, Seitz B, Händel A, Naumann GOH: Expulsive Blutung bei der perforierenden Keratoplastik - Inzidenz und Risikofaktoren. Klin Monbl Augenheilkd 1999; 215:152–157.
- [52] Wollensak J: Klinische Beobachtungen von Aderhauthämorrhagie und chorioidaler Effusion. Ein Beitrag zur expulsiven Blutung. Klin Monbl Augenheilkd 1983; 182:272–276.
- [53] Manschot W: The pathology of expulsive hemorrhage. Am J Ophthalmol 1955; 40:15–24.
- [54] Ruusuvaara P, Setälä K: The triple procedure. Penetrating keratoplasty, extracapsular cataract extraction and posterior chamber lens implantation. A clinical and specular microscopic study. Acta Ophthalmol 1987; 65:433–443.
- [55] Inoue Y: Corneal triple procedure. Semin Ophthalmol 2001; 16:113–118.
- [56] Messmer EM, Dotse S, Mueller AJ, Kampik A: Triple-Operation. Keratoplastik kombiniert mit Kataraktextraktion und Hinterkammerlinsenimplantation. Ophthalmologe 2004; 101:549–553.
- [57] Bourne WM: Morphologic and functional evaluation of the endothelium of transplanted human corneas. Trans Am Ophthalmol Soc 1983; 81:403–450.
- [58] Bourne W, O'Fallon W: Endothelial cell loss during penetrating keratoplasty. Am J Ophthalmol 1978; 85:760–766.
- [59] Matsuda M, Bourne WM: Long-term morphologic changes in the endothelium of transplanted corneas. Arch Ophthalmol 1985; 103:1343.
- [60] Sundmacher R: Endothelzellverluste nach Keratoplastik. Spiegelmikroskopische Verlaufsbeobachtungen bei Immunreaktionen gegen Transplantatendothel. Klin Monbl Augenheilkd 1983; 182:86–90.
- [61] Olsen T: Post-operative changes in the endothelial cell density of corneal grafts. Acta Ophthalmol Scand 1981; 59:863–870.
- [62] Langenbacher A, Nguyen NX, Kus MM, Blüthner K, Kuchle M, Seitz B: Regressionsverhalten des Hornhautendothels nach nichtmechanischer perforierender Keratoplastik. Klin Monbl Augenheilkd 2000; 216:393–399.
- [63] Winter R, Draeger J, Böhnke M: Morphologische Kriterien der Transplantatauswahl und Verlaufskontrollen bei perforierender Keratoplastik.

- Klin Monbl Augenheilkd 1983; 183:412–414.
- [64] Reinhard T, Böhringer D, Hüschen D, Sundmacher R: Chronischer Endothelzellverlust des Transplantats nach perforierender Keratoplastik: Einfluss der Migration von Endothelzellen vom Transplantat zur Wirtshornhaut. Klin Monbl Augenheilkd 2002; 219:410–416.
- [65] Szentmáry N, Goebels S, El-Husseiny M, Langenbucher A, Seitz B: Immunreaktionen nach Femtosekunden- und Excimerlaser-Keratoplastik. Klin Monbl Augenheilkd 2013; 230:486–489.
- [66] Musch D, Meyer R, Sugar A: Predictive factors for endothelial cell loss after penetrating keratoplasty. Arch Ophthalmol 1993; 203:80–83.
- [67] Redbrake C, Becker J, Salla S, Stollenwerk R, Reim M: The influence of the cause of death and age on human corneal metabolism distribution of mean postmortem time and donor age in different groups of cause of death. Investig Ophthalmol Vis Sci 1994; 35:3553–3556.
- [68] Batista A, Breunig HG, König A, Schindele A, Hager T, Seitz B, Morgado AM, König K: Assessment of human corneas prior to transplantation using high-resolution two-photon imaging. Investig Ophthalmol Vis Sci 2018; 59:176–184.
- [69] Szentmáry N, Goebels S, Langenbucher A, Nguyen N, Seitz B: Einfluss der individuellen mikrochirurgischen Technik auf Endothelzellichte und Pachymetrie nach perforierender Keratoplastik bei Patienten mit Fuchs-Dystrophie oder Keratokonus. Klin Monbl Augenheilkd 2015; 232:1184–1189.
- [70] Chung SH, Kim HK, Kim MS: Corneal endothelial cell loss after penetrating keratoplasty in relation to preoperative recipient endothelial cell density. Ophthalmologica 2010; 224:194–198.
- [71] Fiorentzis M, Morinello E, Viestenz A, Zuche H, Seitz B, Viestenz A: Muscle relaxants as a risk factor for Vis-à-tergo during penetrating keratoplasty: A prospective interventional study. Adv Ther 2017; 34:2674–2679.
- [72] Viguera-Guillen JP, van Rooij J, Lemij HG, Vermeer KA, van Vliet LJ: Convolutional neural network-based regression for biomarker estimation in corneal endothelium microscopy images. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc 2019; 41:876–881.
- [73] Held U: Tücken von Korrelationen: Die Korrelationskoeffizienten von Pearson und Spearman. Schweiz Med Forum 2010; 10:652–653.
- [74] Böhringer D, Reinhard T, Spelsberg H, Sundmacher R: Influencing factors on chronic endothelial cell loss characterised in a homogeneous group of patients.

- Br J Ophthalmol 2002; 86:35–38.
- [75] Armitage WJ, Dick AD, Bourne WM: Predicting endothelial cell loss and long-term corneal graft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:3326–3331.
- [76] Bertelmann E, Pleyer U, Rieck P: Risk factors for endothelial cell loss post-keratoplasty. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84:766–770.
- [77] Culbertson WW, Abbott RL, Forster RK: Endothelial cell loss in penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1982; 89:600–604.
- [78] Zacks CM, Abbott RL, Fine M: Long-term changes in corneal endothelium after keratoplasty. A follow-up study. *Cornea* 1990; 9:92.
- [79] Wang JY, Xie LX, Song XS, Zhao J: Trends in the indications for penetrating keratoplasty in Shandong, 2005–2010. *Int J Ophthalmol* 2011; 4:492–497.
- [80] Langenbucher A, Seitz B, Nguyen NX, Naumann GOH: Corneal endothelial cell loss after nonmechanical penetrating keratoplasty depends on diagnosis: A regression analysis. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240:387–392.
- [81] Lass JH, Beck RW, Benetz BA, Dontchev M, Gal RL, Holland EJ, Kollman C, Mannis MJ, Price F, Raber I, Stark W, Stulting RD, Sugar A: Baseline factors related to endothelial cell loss following penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 2011; 129:1149–1154.
- [82] Lass JH, Benetz BA, Gal RL, Kollman C, Raghinaru D, Dontchev M, Mannis MJ, Holland EJ, Chow C, McCoy K, Price FW, Sugar A, Verdier DD, Beck RW: Donor age and factors related to endothelial cell loss 10 years after penetrating keratoplasty: Specular microscopy ancillary study. *Ophthalmology* 2013; 120:2428–2435.
- [83] Wakefield MJ, Armitage WJ, Jones MNA, Kaye SB, Larkin DFP, Tole D, Prydal J: The impact of donor age and endothelial cell density on graft survival following penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 2016; 100:986–989.
- [84] Langenbucher A, Nguyen NX, Seitz B: Predictive donor factors for chronic endothelial cell loss after nonmechanical penetrating keratoplasty in a regression model. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241:975–981.
- [85] Böhlinger D, Reinhard T, Spelsberg H, Sundmacher R: Hinterkammerlinsenimplantation nach perforierender Keratoplastik: Mitursache für das späte Transplantatversagen? *Ophthalmologie* 2004; 101:1093–1097.
- [86] Uphoff J, Bednarz J, Engelmann K: Verlauf der Endothelzelldichte nach perforierender Keratoplastik. Einfluss von spender- und empfängerabhängigen Faktoren. *Ophthalmologie* 2001; 98:550–554.

- [87] Yu AL, Kaiser M, Schaumberger M, Messmer E, Kook D, Welge-Lussen U: Perioperative and postoperative risk factors for corneal graft failure. *Clin Ophthalmol* 2014; 8:1641–1647.
- [88] Patel SV., Hodge DO, Bourne WM: Corneal endothelium and postoperative outcomes 15 years after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2005; 139:311–319.
- [89] Inoue K, Amano S, Oshika T, Tsuru T: Risk factors for corneal graft failure and rejection in penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79:251–255.
- [90] Williams KA, Esterman AJ, Bartlett C, Holland H, Hornsby NB, Coster DJ: How effective is penetrating corneal transplantation? Factors influencing long-term outcome in multivariate analysis. *Transplantation* 2006; 81:896–901.
- [91] Rahman I, Carley F, Hillarby C, Brahma A, Tullo AB: Penetrating keratoplasty: Indications, outcomes, and complications. *Eye* 2009; 23:1288–1294.
- [92] Sugar J, Montoya M: Donor risk factors for graft failure in the cornea donor study. *Cornea* 2009; 28:981–985.
- [93] Zuche H: Analyse der nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien Mivacurium , Atracurium und Rocuronium und ihres Einflusses auf das Verhalten des Intraokularsdrucks , der okulären Pulsamplitude sowie des Auftetens einer Vis-à-tergo unter Intubationsnarkose. 2015; Dissertationsschrift, Med. Fak. d. Universität des Saarlandes.
- [94] Seitz B, Langenbucher A, Nguyen NX, Kus MM, Kuchle M, Naumann GOH: Graft endothelium and thickness after penetrating keratoplasty, comparing mechanical and excimer laser trephination: A prospective randomised study. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239:12–17.
- [95] Suzuki E, Kumakura S, Muramatsu R, Usui M: Corneal endothelial cell changes in triple procedure. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 2002; 106:28–33.
- [96] Pineros OE, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR: Triple vs nonsimultaneous procedures in Fuchs' dystrophy and cataract. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:525–528.
- [97] Erb C, Zimmermann-Burg B, Steuhl KP, Weidle EG, Thiel HJ: Retrospective long-term follow-up of the triple procedure (combined keratoplasty and cataract surgery). *Folia Med (Plovdiv)* 1996; 38:19–25.

9 Danksagung und Publikation

Zuerst bin ich Frau Prof. Dr. Nóra Szentmáry zu besonderem Dank für die Vergabe des Themas, für die Betreuung der Durchführung und wissenschaftliche Aufarbeitung dieser Arbeit und dafür, dass sie mir mit Rat und Tat hilfreich zur Seite stand, verpflichtet.

Insbesondere möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Achim Langenbacher für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und Beratung zur Auswahl der geeigneten Testverfahren bedanken.

Danken möchte ich ebenfalls besonders Herrn Prof. Dr. med. Berthold Seitz für die Möglichkeit an der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS in Homburg/Saar die Promotion abzulegen. Seine langjährige wissenschaftliche Tätigkeit, insbesondere in der Augenheilkunde, war die Grundlage für diese Arbeit.

Mein Dank gilt allen Kollegen der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS Homburg/Saar, die diese Arbeit unterstützten. Vor allem bedanke ich mich bei Frau Dr. Elena Zemova, die mir bei Fragestellungen stets freundlich und hilfsbereit zur Seite stand.

Ein besonderer Dank geht an meine Eltern für die Unterstützung während des gesamten Studiums und der Dissertation sowie dafür, dass sie stets ein offenes Ohr für mich hatten und mich in meinem Handeln immer bestärkt haben.

Publikation:

Teile dieser Dissertation wurden bei den Klinischen Monatsblättern für Augenheilkunde eingereicht:

Brand J, Langenbacher A, Zemova E, Stachon T, Weber M, Rebmann J, Seitz B, Szentmáry N: Prä- und intraoperative Einflussgrößen auf die Endothelzellentwicklung in der Früh- und Spätphase nach perforierender Keratoplastik. Klin Monbl Augenheilkd 2020.

10 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.